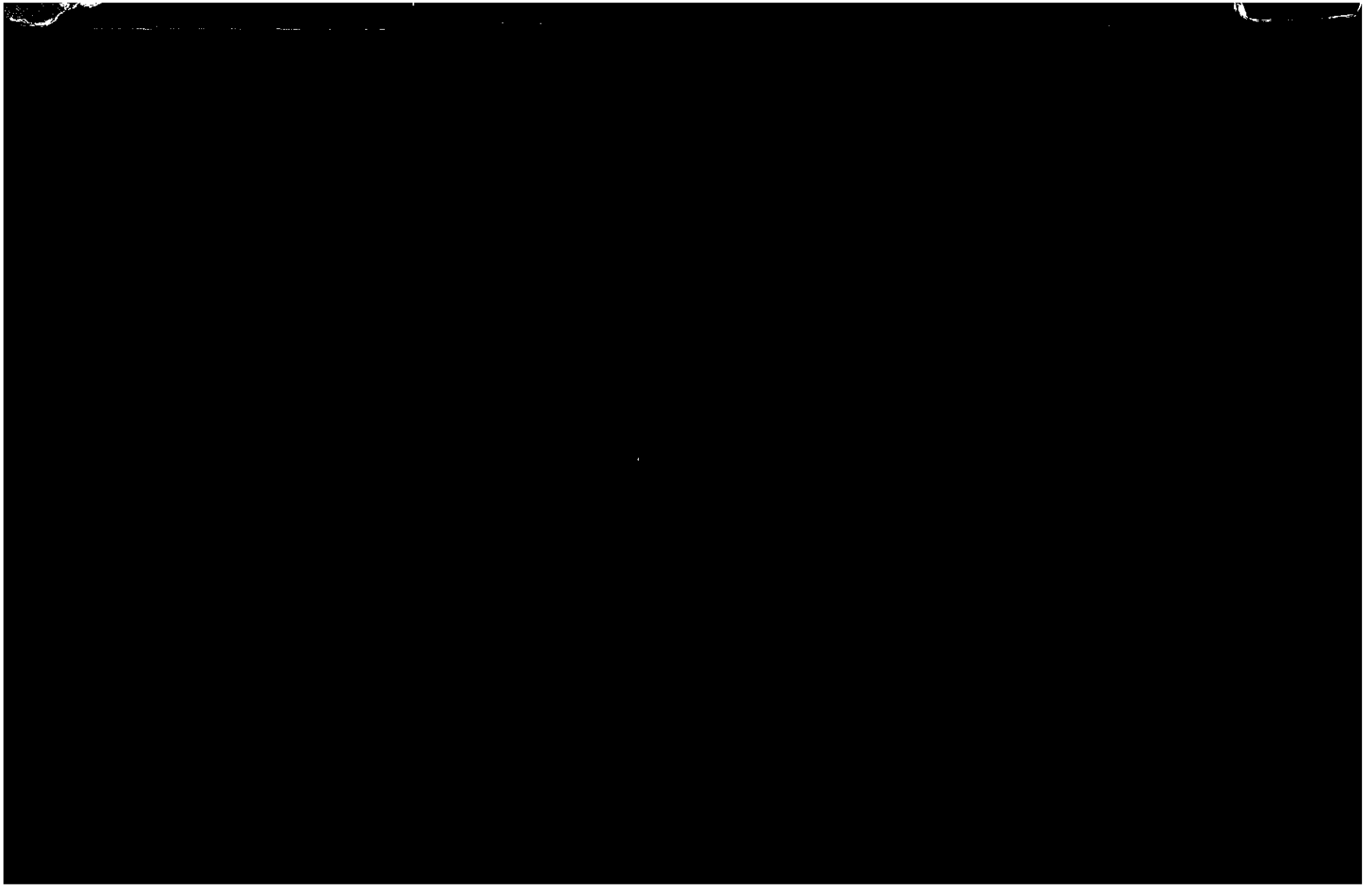
Dumitru Lupuleasa Cornelia Fica
Sipos Emese

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

Manual pentru studenți și asistenți de farmacie



Prof. univ. dr. DUMITRU LUPULEASA Prof. univ. dr. CORNELIA FICA
Şef lucrări dr. SIPOS EMESE

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

Prof. univ. dr.
DUMITRU LUPULEASA

Prof. univ. dr.
CORNELIA FICA

Şef lucrări dr. SIPOS EMESE

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

Manual pentru studenţi şi asistenţi de farmacie

La elaborarea acestei lucrări au mai colaborat:

Prof. dr. IULIANA POPOVICI
Dr. ADRIANA CIURBA
Dr. CĂTĂLINA NICULESCU

Coordonator colecţie:
Dr. MIOARA MINCU
Director general,
Şcoala Sanitară Postliceală „CAROL DAVILA"

Editura CAROL DAVILA
Bucureşti, 2005

Şcoala Postliceală Sanitară
„THOMA IONESCU PLOIEŞTI
BIBLIOTECA
NR. 2841

Cuvânt înainte

Multiplicarea schimburilor între firmele de medicamente şi importanţa crescândă a relaţiilor cu lumea medicală şi publicul larg reclamă intervenţia de persoane calificate pentru a explica pacientului scopul şi modul utilizării medicamentului.

Pentru aceasta viitorul farmacist sau asistent de farmacie trebuie să fie dotat cu o solidă formaţie profesională dobândită în cadrul disciplinei de **„Tehnologie farmaceutică"** pe care trebuie să o perfecţioneze continuu.

Manualul de **„Tehnologie farmaceutică"** începe cu: tehnologia farmaceutică generală, ce studiază forme farmaceutice ca sisteme disperse omogene şi forme farmaceutice sterile, urmând apoi formele farmaceutice ca sisteme disperse eterogene.

Astfel, manualul de faţă este bazat pe un plan logic, care abordează progresiv cunoaşterea medicamentului. Iniţial se prezintă introducerea în termenii specifici farmaceutici şi principiile generate ale cercetării, dezvoltării, producţiei şi eliberării medicamentului la bolnav, continuând cu administrarea şi evaluarea răspunsului terapeutic.

Formele farmaceutice sunt redate după următorul plan: definiţie, generalităţi, istoric, clasificare, căile de administrare, principii de formulare, tehnologia de fabricare şi condiţionare, depozitare, caracterele şi controlul calităţii, biofarmacie-biodisponibilitate. Pe tot parcursul lucrării se acordă o atenţie deosebită rolului ce-i revine farmacistului şi asistentului de farmacie în acest vast şi complex domeniu al medicamentului.

Prin conţinutul său, manualul de **„Tehnologie Farmaceutică"** prezintă o vedere de ansamblu asupra medicamentelor clasice cât şi a celor mai noi forme farmaceutice introduse în terapeutică.

Dr. Mioara MINCU
Medic primar,
Director editorial

Şcoala Postliceală Sanitară
„THOMA IONESCU PLOIEŞT.
BIBLIOTECA
NR. 2841

Redactor de carte: dr. Mioara MINCU
Tehnoredactor: ing. Nelu RĂDOI
Coperta: dr. Mioara MINCU

Pentru comenzi vă rugăm să contactaţi:
ŞCOALA SANITARĂ POSTLICEALĂ „CAROL DAVILA"
Bucureşti, Str. gral. Valter Mărăcineanu nr. 1,
Sector 1, Bucureşti, Tel./fax: 312.23.88

Copyright © 2005 Editura CAROL DAVILA

ISBN 973-87185-5-4

Dat la cules 8.04.2005. Bun de tipar 28.05.2005.
Apărut 2005. Tiraj 3.000 ex. Coli tipo 30. Format 16/70 × 100.

Tipărit la UNIVERSUL SA
Str. Brezoianu 23–25, Bucureşti
Tel. 315.17.01. Fax 314.68.42

CAPITOLUL 1

Noțiuni generale

1. Definiția, obiectele și importanța tehnologiei farmaceutice

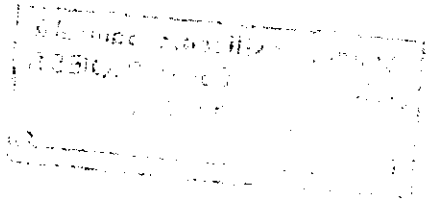
Tehnologia farmaceutică este o știință complexă care studiază noțiunile teoretice și practice privind formularea, prepararea/fabricarea, depozitarea, eliberarea și evaluarea biofarmaceutică a medicamentelor, ca forme farmaceutice.

Denumirea de ***Tehnologie farmaceutică*** a fost adoptată și răspândită relativ recent, în locul titulaturii tradiționale de ***Farmacie galenică,*** care se mai păstrează și astăzi, în unele țări.

Definiția clasică a ***Farmaciei galenice*** este: ***„știința și arta preparării, conservării și prezentării medicamentelor",*** această disciplină fiind considerată o artă, datorită multiplelor aspecte pe care le abordează medicamentul, dar, în același timp, o știință, prin exactitatea obiectivelor sale. Termenul de *„farmacie"* provine de la grecescul ***pharmakon,*** care are înțelesul de remediu, leac, medicament, dar și de otravă; a doua componentă a denumirii fiind dată în cinstea „părintelui farmaciei", Claudius Galenus.

Alte denumiri întâlnite sunt următoarele: *Tehnică farmaceutică, Tehnologia formelor farmaceutice, Farmacotehnică.* Dar termenul de *„tehnologie"*, intrat în limbajul farmaceutic modern, se utilizează pentru a desemna procedeele de preparare a medicamentelor pe scară industrială (deoarece acestea dețin ponderea cea mai mare), care sunt mult mai complexe decât operațiile efectuate în farmacie. De altfel, aceste denumiri indică și cele două direcții de preparare a medicamentelor:

- În farmacie;
- În industrie.



Tehnologia farmaceutică explică metodele de preparare/fabricare în farmacie sau în industrie a fiecărei forme farmaceutice, pe baza unor cunoştinţe multilaterale, efectuând legătura între:

- Modul de formulare.
- Preparare/fabricare.
- Acţiunea terapeutică a medicamentului.

Această disciplină abordează astfel o serie largă de preocupări, care de fapt reprezintă obiectivele sale cele mai importante:.

- Studiul formulării şi al biodisponibilităţii formelor farmaceutice.
- Studiul operaţiilor generale aplicate în domeniul farmaceutic.
- Studiul proceselor tehnologice specifice, legate de forma farmaceutică.
- Studiul problemelor ridicate de stabilitatea şi conservarea medicamentelor.
- Probleme legate de condiţionarea formelor farmaceutice.
- Probleme legate de controlul calităţii formelor farmaceutice, pentru a putea asigura securitatea bolnavilor.

Pentru a îndeplini aceste deziderate este esenţial să se elaboreze o formulă în mod optim şi o preparare bine pusă la punct.

Elaborarea pentru fiecare substanţă activă a unei forme farmaceutice adecvate (sau mai multe), cu efect terapeutic optim, reprezintă o problemă complexă, deoarece aceasta poate avea diferite caracteristici ca:

- Absorbţie nesigură.
- Răspândire în întreg organismul.
- Acţiune prea rapidă.
- Degradare la nivel hepatic.
- Intoleranţă gastrică.
- Modificări fizico-chimice la nivelul tractului gastro-intestinal, cu inactivarea medicamentului etc.

Conceperea, proiectarea şi realizarea unui nou medicament este un proces lung şi laborios, care durează în medie 8–10 ani. Din 7.500 de substanţe nou sintetizate sau izolate, numai una singură devine medicament.

În general, cercetările farmaceutice durează 5–6 ani pentru a i se asigura noului medicament:

- Omogenitatea.
- Stabilitatea fizico-chimică şi microbiologică.
- O administrare uşoară.
- Biodisponibilitatea optimă.
- Efecte secundare minime.
- Dar şi a unui ultim factor, care trebuie luat în considerare – factorul economic – preţul de cost.

Cuvântul ***farmacie*** are astăzi următoarele semnificații:

a) Arta de a prepara medicamente;

b) A doua parte a medicinei, care se ocupă cu alegerea, prepararea, asocierea și eliberarea medicamentelor;

c) Știința multidisciplinară complexă, care are ca obiect: studiul preparării, controlului, conservării, eliberării și evaluării terapeutice a medicamentelor și ansamblul de date fizice, chimice și biologice legate de acestea;

d) Unitatea sanitară unde se prepară, se depozitează și se eliberează medicamente (ca forme farmaceutice) și produse parafarmaceutice (nemedicamente: produse tehnico-medicale, igieno-sanitare, dietetice etc.), deci sediul contactelor cu pacientul.

Obiectivele principale ale ***Tehnologiei farmaceutice*** sunt: *„de a găsi pentru fiecare substanță medicamentoasă (principiu activ) prezentarea cea mai adaptată pentru tratamentul unei maladii determinate"*. Această definiție se referă la toate medicamentele, deoarece toate substanțele medicamentoase necesită, pentru administrare aducerea, transformarea lor într-o ***formă farmaceutică.***

Prin ***prezentare medicamentoasă*** se înțelege produsul, preparatul, așa cum este eliberat pacientului, adică forma farmaceutică în care substanța medicamentoasă este transformată, cu ajutorul substanțelor auxiliare, prin utilizarea diferitelor operații farmaceutice și a articolelor de condiționare și ambalare.

Deci, prezentarea, cu indicarea proprietăților curative sau preventive față de maladii, face ca o substanță să poată fi numită medicament.

Această asociere a substanțelor medicamentoase cu componente inerte din punct de vedere farmacologic, numite substanțe auxiliare (solvenți, vehicule, excipienți, aditivi), este indispensabilă pentru a permite practic:

- Realizarea medicamentului.
- O bună toleranță și absorbție la pacient.
- Evitarea alterărilor.
- Acceptarea medicamentului de către bolnav (complianța).

O mare dezvoltare a căpătat ***Tehnologia farmaceutică industrială*** sau ***Tehnologia formelor farmaceutice industriale,*** numită și producția de medicamente, știința care are ca obiective realizarea pe scară industrială a medicamentelor (forme farmaceutice), pe baza unei tehnologii de fabricație stabilite anterior în fișa de fabricație, după studii numeroase, utilizând materii prime diferite: substanțe medicamentoase, substanțe auxiliare și materiale de condiționare și ambalare de calitate.

Tehnologia farmaceutică este astăzi o ramură principală a ştiinţelor farmaceutice; ea este o ştiinţă aplicată, cu predominanţe atât tehnologice, cât şi biologice. Din complexul de discipline cuprinse în planul de învăţământ farmaceutic, ***Tehnologia farmaceutică*** ocupă un loc foarte important în pregătirea profesională a viitorului farmacist, ea având la bază toate noţiunile primite de la celelalte discipline pentru a putea aborda problema medicamentului în totalitatea sa.

Având aceste obiective multiple, ***Tehnologia farmaceutică modernă*** acoperă diverse sectoare (fig. 1).

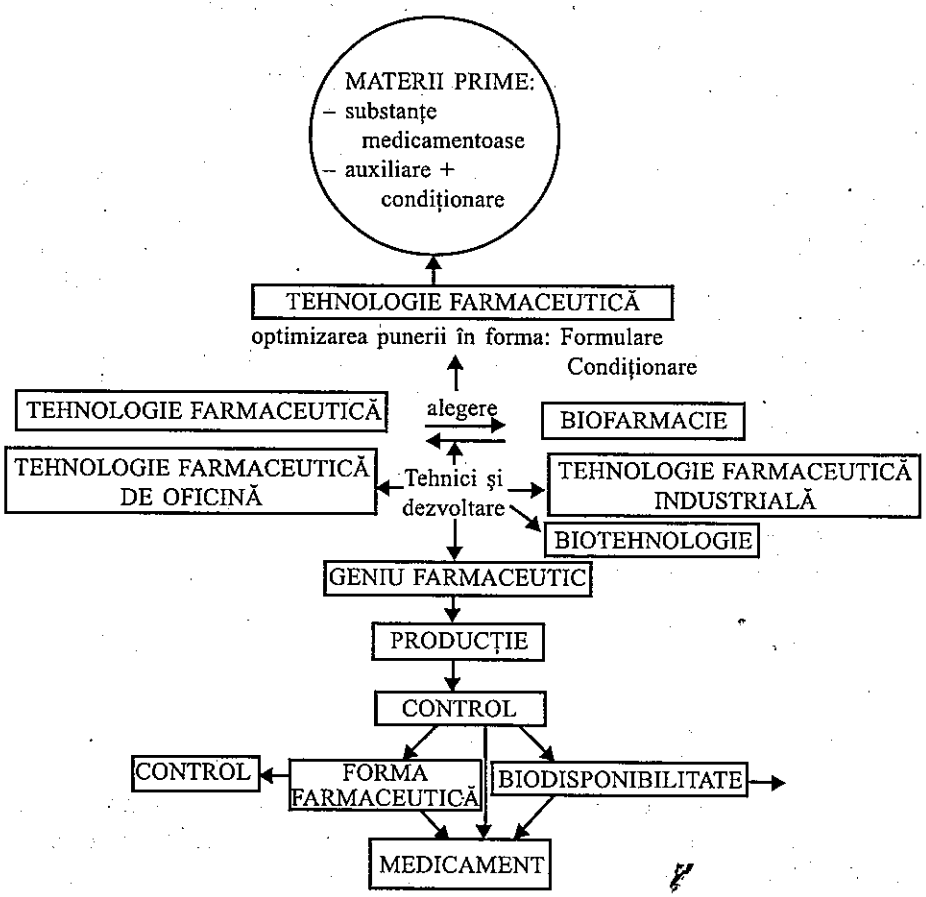


Fig. 1. – *Domeniul tehnologiei farmaceutice* (adaptat după Jeannin C. şi col. 1982).

- ***Tehnologia farmaceutică de oficină,*** care studiază prepararea medicamentelor în farmacie.
- ***Tehnologia farmaceutică industrială,*** care studiază realizarea medicamentelor în industrie.
- ***Biofarmacia,*** ramură care urmăreşte optimizarea efectului terapeutic al substanţelor medicamentoase prin formularea de medicamente

Simpla enumerare a factorilor care intervin în elaborarea unui nou medicament ne poate da o idee asupra complexității acestei probleme:

- ***Substanța medicamentoasă:*** proprietățile sale fizico-chimice și terapeutice care condiționează toate opțiunile ce vor urma.
- ***Substanțele auxiliare:*** acestea sunt numeroase și alegerea lor are foarte mare importanță, deoarece ele condiționează atât eficacitatea cât și stabilitatea medicamentului.
- ***Forma farmaceutică:*** se alege în funcție atât de primii doi factori cât și de calea de administrare; gama este foarte întinsă, de la formele lichide la semisolide și solide, forme în doze unice sau multidoze etc.
- ***Condiționarea-ambalarea:*** joacă un rol primordial în stabilitatea medicamentului, prin calitatea lor; materialele de condiționare trebuie astfel alese încât să faciliteze utilizarea de către bolnav și să asigure eficacitatea medicamentului.
- ***Stabilitatea:*** controlul stabilității trebuie efectuat în diferite condiții de temperatură, umiditate și lumină, în contact sau nu cu aerul. Dacă se adaugă conservanți, eticheta medicamentului va specifica aceasta, cât și condițiile de păstrare, limitele de utilizare.
- ***Controlul calității:*** formularea unui medicament și cea a metodelor lui de control se efectuează simultan. Metodele de analiză permit identificarea componentelor, dozarea substanțelor active, verificarea stabilității și activității medicamentului, până în momentul administrării lui la bolnav; aceste studii, adaptate fiecărei forme farmaceutice, trebuie să fie simple, precise și specifice.
- ***Calea de administrare:*** se alege în funcție de substanțe, formă farmaceutică și acțiune; cea mai utilizată este calea orală, dar se poate alege și o altă cale pentru a conferi stabilitate medicamentului sau modului de acțiune dorit.
- ***Viteza de acțiune:*** poate avea implicații atât asupra efectelor terapeutice, cât și asupra toxicității substanțelor active administrate. În diferite cazuri se preferă o acțiune rapidă, dar o acțiune prelungită evită neplăcerile cauzate de o administrare multiplă, în cadrul unui tratament îndelungat. Controlul sigur al vitezei de acțiune a unui medicament se obține prin cercetări biofarmaceutice aprofundate.

Importanța fiecărui detaliu al formulării unui nou medicament este confirmată de legislație.

În cazul unei cereri pentru avizul de fabricare a unui medicament, trebuie descrise cu precizie în dosarele respective: materiile prime, modul de fabricare și condiționare, metodele de control cât și ulterioarele modificări, chiar dacă s-a înlocuit numai un excipient cu altul; acestea impun noi analize fizico-chimice, toxicologice și farmacodinamice.

Din cauza condițiilor de viață foarte grele, omul primitiv trăia 30–40 de ani; cei care atingeau o vârstă mai înaintată aveau o experiență mai bogată și dintre aceștia au fost aleși la început ***vracii,*** ce au devenit și conducători de trib și religioși.

De-a lungul veacurilor, vracii au cumulat funcțiile administrative, spirituale, cu cele de medic și farmacist.

Inițial, vindecătorul era concomitent medic și farmacist astfel că, timp de milenii, medicina și farmacia au fost contopite într-o știință și practică unitară, până când, ca urmare a unei specializări avansate, s-au separat pe profile aparent distincte.

Cele mai vechi remedii utilizate erau: fierturile de buruieni (infuziile și decocturile de astăzi), ungerile, spălările, prafurile, uleiuri, băuturi și sucuri fermentate în care dizolvau prafuri, inhalații, boluri, fumigații, lichide introduse în rect (apă de mare, apă caldă sau fierturi de buruieni) cu ajutorul unor tuburi de bambus, tidve tubiforme, în care se creștea presiunea prin suflare cu gura etc.

O dată cu apariția primelor civilizații, oamenii au comunicat între ei și chiar dacă, milenii la rând, descoperirile au circulat cu greutate, de la ei au rămas obiecte de cult „medicale", ce reprezintă primele informații scrise, cu caracter „științific", referiri la produse vegetale, animale și minerale utilizate în terapeutică.

Această farmacie empirică acoperă prima perioadă a istoriei profesiei și nu știm care farmacie este mai veche: cea egipteană, cea chineză sau cea mesopotamică.

Așa se explică de ce găsim elemente de civilizație chineză în India sau Mesopotamia și, la diverse intervale de timp, în Egipt, apoi la greci, la romani, la arabi, istoricilor fiindu-le greu, chiar imposibil, să traseze linii precise între aceste civilizații, deși unele au apărut la diferențe de secole față de altele.

Între sfârșitul mileniului al IV-lea și mileniul al II-lea, aceste popoare aveau un fond farmacologic de mult consacrat și folosit.

În textele ***egiptene,*** persoana medicului apare consemnată sacerdot-medic, medic și scrib-medic, ca unic reprezentant al „științelor medicale", cu atribuții pe care le va avea mai târziu farmacistul. Cunoștințele și scrisul își aveau divinitatea în persoana lui THOT, zeu al medicinei și patronul medicilor, onorat cu epitetul ***ph-ar-maki,*** care înseamnă „cel care conferă siguranță", considerat a fi la originea cuvântului grec ***pharmakon.***

O parte a farmacopeei egiptene este conținută într-un papirus, redactat în jurul anului 1550 î.e.n., descoperit de EBERS și care cuprinde circa o mie de rețete pe bază de plante, minerale, organe animale, compuse după aceleași principii aplicate și astăzi, cu indicații privind forma farmaceutică și metoda de preparare.

cu biodisponibilitate corespunzătoare şi administrarea lor raţională, în funcţie de proprietăţile farmacocinetice ale acestora şi de caracteristicile individuale ale organismului.

- ***Geniul farmaceutic,*** ramură ce permite, plecând de la una sau mai multe molecule terapeutic active, formularea şi proiectarea frabricării unui nou medicament.
- ***Biotehnologia,*** ştiinţă modernă ce a revoluţionat tehnologia industrială a medicamentelor şi care este definită ca: metodologia fabricării produselor industriale, folosind derivate biologice ca: ingineria genetică, tehnologia hibrizilor, cultura celulară şi tehnologia de separaţie.

Formele farmaceutice ale viitorului vor fi adaptate la descoperirile din domeniul biologiei celulare, mai ales a celei moleculare.

2. Evoluţia medicamentului şi a actului farmaceutic

Medicamentul a apărut o dată cu omul însuşi, iar prepararea multiplelor forme farmaceutice utilizate pentru îngrijirea şi vindecarea bolnavilor este cunoscută încă din antichitate.

Începând din timpuri străvechi, medicamentul a cunoscut o lungă istorie, care se confundă şi este strâns legată de istoria medicinei, marcată fiind de civilizaţiile succesive.

Istoria medicamentului şi a actului farmaceutic este divizată în patru părţi:

- Perioada empirică, religioasă.
- Perioada filozofică.
- Perioada experimentală.
- Perioada ştiinţifică.

2.1. Perioada empirică, religioasă

Cunoaştem foarte puţine date despre metodele de tratament medicamentos utilizate în trecutul foarte îndepărtat al omenirii, dar se consideră că boala este anterioară omului, medicina de asemenea şi, prin urmare, şi farmacia, deoarece animalele au utilizat primele anumite plante atunci când sufereau.

Apariţia actului farmaceutic a avut loc deci în preistorie şi acesta a fost întâi instinctiv sau empiric.

Nu avem de unde afla care erau plantele folosite curent de omul primitiv, dar în străduinţa lui de a-şi diversifica hrana, a observat că unele plante aveau însuşiri tămăduitoare, iar altele erau otrăvitoare sau cu efecte mortale.

Cos (450–377 î.e.n.) şi prin şcoala sa inaugurează era raţionalismului, cu obsedantul ei „de ce se întâmplă", fără de care nu există progres. Operele lui Hipocrate şi ale elevilor săi au fost adunate în sec. III–II î.e.n., în timpul înfloririi medicinei alexandrine, într-o colecţie, numită ***Corpus hippocraticum,*** care cuprindea aproape 300 medicamente.

În concepţia hipocratică, acelaşi medicament poate avea efecte deosebite şi se folosea după două principii – cel al contrariilor, faţă de simptomele bolii ***(contraria contrariis curantur)*** sau cel cu efecte asemănătoare bolii ***(similia similibus curantur),*** principii care stau şi astăzi la baza terapiei medicamentoase – alopatia şi homeopatia. Un aspect deosebit de important îl reprezintă precupările etice şi deontologice exprimate în „Jurământul lui Hipocrate", din care se constată că cele două discipline, medicina şi farmacia, erau practicate de aceeaşi persoană.

Şcoala ştiinţifică şi practica medicală, deci şi cea farmaceutică, aparţineau medicilor-farmacişti numiţi ***iatros*** (gr. ***iatros*** = medic); ea se desfăşura în locuinţa acestora – ***iatreion*** (oficina medicală), iar stocul de medicamente era păstrat într-un spaţiu ***apothiki*** (gr. ***cămară,*** depozit). Acest cuvânt este la originea termenului latin ***apoticarius,*** ajuns astăzi ca: ***apotheke*** (germ. = farmacie) şi ***apothicairie*** (franc. veche = farmacie), respectiv ***apotheker*** sau ***apothicaire*** (farmacist).

Alături de medicii propriu-zişi (iatros) care-şi preparau singuri remediile, au existat şi vindecători care practicau empiric această şcoală: ***pharmakopoles*** (gr. ***farmakon*** = remediu, medicament + ***poleo*** = a vinde) cât şi cei care preparau leacuri vegetale: ***rhizotomos*** (gr. ***rhiza*** = rădăcină + ***tomao*** = a tăia).

În greaca veche era folosit cuvântul ***pharmakon,*** care derivă din ***phero*** = a purta, ce a dat substantivele ***pharma*** şi ***pharmakon.*** Iniţial a însemnat „ceea ce poartă pământul", ca apoi să aibă sensul de ***medicament,*** fiind preluat în limba latină sub forma de ***pharmacum,*** care a ajuns până la noi; el stă la baza multor cuvinte, ***farmaco-*** fiind un element de compunere care introduce, în termenii medico-farmaceutici de astăzi, referirea la medicament (ex. farmacografie, farmacologie, farmacodinamie, farmacie, farmacopee etc.).

Mitridate al VI-lea Eupator, regele Pontului (123–63 î.e.n.), pentru a se feri de otrăvire, ingera zilnic doze crescânde de otrăvuri; de la numele lui derivă noţiunea de ***mitridatism*** (obişnuinţă la otrăvuri).

Romanii s-au inspirat din medicina empirică a vechilor popoare.

Cel mai mare medic-farmacist al antichităţii a fost CLAUDIUS GALENUS (130–210 e.n.), născut la Pergam, Smirna (Asia Mică); el vine la Roma ca medic al lui Marcus Aurelius şi Septimius Severus. Galenus a dezvoltat mult arta de a vindeca, punând bazele studiului preparării medicamentelor.

Vechii egipteni foloseau: prafuri, pilule, macerate, decocturi, cataplasme, emplastre, colire, inhalații, unguente, supozitoare, clisme, fumigații, soluții apoase, uleioase, alcoolice (în bere) ş.a.

Se consideră că termenul de ***chimie,*** provine de la vechii egipteni şi derivă de la ***Chemi*** = țara neagră, denumire dată de egipteni, în vechime, patriei lor; el a fost preluat de arabi ca: ***al-chema*** şi de greci sub denumirea de: ***chemeea.***

În ***Orientul Mijlociu,*** cea mai veche farmacopee este considerată farmacopeea din SUMER, sub formă de tăbliţe din lut, găsite la NIPPUR, în BABILON, datând de la sfârşitul mileniului III î.e.n. Din acestea se cunosc: 120 chimicale, peste 250 plante medicinale şi peste 180 medicamente de origine animală în diverse forme farmaceutice.

În ***China,*** în cursul mileniului I apar şi lucrări propriu-zise medicale şi farmaceutice; mai cunoscută este farmacopeea chineză numită PEN-TSAO, în care sunt prezentate date elementare ale actului farmaceutic: alegerea şi recoltarea plantelor, utilizarea lor, cât şi un număr mare de medicamente de origine animală şi minerală. Formele farmaceutice erau diverse: soluții, colire, unguente, paste, prafuri, pilule, boluri, sucuri de plante, decocturi.

Vechii chinezi cunoşteau acupunctura, ignipunctura, anestezia generală, variolizarea.

2.2. **Perioada filozofică**

Această perioadă începe de la anul 1000 î.e.n. şi durează până în anul 900 e.n., fiind dominată de personalitatea unor medici greci şi romani.

La ***vechii greci,*** medicina era divinizată, APOLO zeul soarelui şi al medicinei, şi fiul lui, ASCLEPIOS erau veneraţi în temple. Asclepios devine zeul medicinei şi vindecătorul suprem, el fiind reprezentat în gravuri rezemat într-un baston pe care se încolăceşte şarpele, simbol al legăturii cu pământul, izvor de leacuri. În alte gravuri era însoţit de fiica sa HYGIEA, care ţinea în mână o cupă din care bea şarpele (această reprezentare a devenit simbolul farmaciei) sau de PANACEEA, zeiţa care vindecă toate bolile.

Treptat, medicina se laicizează şi în secolul lui PERICLE (sec. V î.e.n.), filozofi ca PLATON, SOCRATE şi ARISTOTEL discutau despre arta medicală în piețele publice. Medicii laici sunt grupaţi în „şcoli medicale", fiind numiți ***asclepiazi,*** în cinstea lui ASCLEPIOS, patronul medicinei.

Terapeutica Greciei antice este dominată de personalitatea lui HIPOCRATE, fiind considerat „părintele medicinei". S-a născut în insula

activității la oficină, sau tratatul lui MOISE MAIMONIDE (1135–1204), medic al sultanului din CORDOVA, intitulat: ***Cartea explicării drogului medicinal.***

În Europa se deschide prima farmacie la NEAPOLE, în anul 1140, la PARIS în anul 1180, la PRAGA în anul 1278, la BASEL în anul 1250, la KÖLN în anul 1248, la TROGIR (Yugoslavia) în anul 1271.

O dată cu apariția primelor farmacii, în partea sudică a Franței, profesiunea de medic se separă de cea de farmacist, printr-o lege decretată în orașul ARLES. Actul de jurisdicție, care pune bazele legale ale farmaciei în Europa occidentală, este dat de FREDERIK AL II-LEA, în anul 1240. De acum încolo, în istorica luptă a omului pentru păstrarea sănătății și vindecarea bolnavilor, farmacistul se găsește alături de medic.

În epoca Renașterii, o personalitate marcantă a farmaciei a fost PARACELSUS (PHILIPPUS AUREOLUS THEOPHRASTUS BOMBASTUS VON HOHENHAIM, 1493–1541), care a pus bazele extracției vegetale, elaborând procedeele de preparare a tincturilor, și a metaloterapiei și a introdus pentru prima dată ideea de ***principiu activ,*** discutând despre necesitatea cercetării „chintesenței din plante".

În secolul al XV-lea, creșterea populației orașelor, frecvența epidemiilor, cererea mare de medicamente, înființarea farmaciilor publice, necesitatea introducerii unor norme unitare în prepararea, manipularea, controlul și eliberarea medicamentelor au determinat apariția primelor ***farmacopei*** (gr. ***pharmakon*** = remediu, medicament + ***poein*** = a face).

Prima lucrare a fost ***Compendium aromatariorum*** a medicului italian SALADINO d'ASCOLI, tipărită la BOLOGNA, în anul 1488.

În sec. al XVI-lea, VALERIUS CORDUS tipărește ***Dispensatorium pharmacopolarum,*** la NÜRNBERG în anul 1548, prin care consolidează deontologia farmaceutică. Prima farmacopee din lume, realizată de un farmacist, este considerată lucrarea: ***Thesaurus Aramatariorum,*** MILANO, din anul 1512.

2.4. **Perioada științifică**

Descoperirile din domeniul științelor naturii, medicinei și farmaciei au luat o mare amploare și se succed rapid. Sunt astfel descoperite numeroase remedii minerale ca: sulfatul de sodiu (purgativ) în anul 1658, glucoza, de către medicul, farmacistul și chimistul J. R. GLAUBER în Germania, tartratul de sodiu și potasiu (laxativ) în anul 1672, de către PIERRE SEIGNETTE.

J. B. van HELMONT expune experiența sa privind prepararea și acțiunea medicamentelor, în lucrarea: ***Pharmacopolium Ac.***

A compus mai mult de 500 lucrări de medicină, în care o mare parte cuprinde clasificarea medicamentelor şi compoziţia lor, descrierea preparării formelor farmaceutice şi conservarea acestora. Dintre acestea, cele 14 cărţi de ***Ars magna*** (Megatechne sau Metoda terapeutică) au devenit un îndrumar preţios sute de ani mai târziu, Galenus fiind socotit „părinte al farmaciei" iar ca omagiu „ştiinţa care transformă drogurile în medicamente" s-a numit „Farmacie galenică", denumire care s-a păstrat până în zilele noastre.

Adepţii medicaţiei cu remedii şi formule medicamentoase de origine vegetală cunoscute, în cea mai mare parte, din antichitate, au fost denumiţi galenişti, iar medicamentele lor se numeau ***galenica,*** noţiuni care se menţin şi astăzi; în secolele XVI şi XVII, apar medicamentele ***spagirice, chimice,*** denumire introdusă de PARACELSUS.

Celebru este şi DIOSCORIDE, medic grec, refugiat la Roma, autorul celei mai importante opere a antichităţii, ***De materia medica,*** considerat „părintele fitoterapiei".

În Roma antică, ca şi în Grecia, medicamentele se vindeau în oficine deschise direct pe stradă şi publicitatea lor era autorizată; în laboratoare se preparau uleiuri şi parfumuri, unguente, cosmetice.

Din Italia, medicina se răspândeşte în Franţa. După căderea imperiului roman, tradiţiile medicale au fost conservate în mânăstiri, unde monahii copiau reţetele vechi (sec. XII–XVI).

2.3. **Perioada experimentală**

A treia perioadă a istoriei farmaciei se întinde din Evul Mediu până în secolul al XVII-lea, toate descoperirile având la bază observarea şi experimentarea, fără de care nu se poate concepe progresul.

O contribuţie însemnată la dezvoltarea ştiinţelor farmaceutice au adus-o alchimiştii. Influenţa arabă se află la baza acestei evoluţii; ei inventează aparatul de distilat şi distilarea, antrenarea cu vapori (apele aromatice), izolează alcoolul etilic, aldehidele, o serie de alcaloizi, descoperă zahărul din trestia de zahăr, sublimarea.

Tot arabii, în timpul lui AL-MANSUR, au înfiinţat prima farmacie publică în anul 754, la BAGDAD, cu specialişti în prepararea medicamentelor; în ţările Europei, farmaciile publice erau inexistente.

În această perioadă, celebru este AVICENNA (ABU ALI IBN SINA, IBN AVICENNA) (980–1037), medic şi farmacist care a asimilat în opera sa tot ce era mai important în medicina antică greacă, latină, bizantină şi arabă.

Cunoscute sunt şi lucrările lui COHEN EL ATTAR, ***Manual de oficină,*** care descrie în 25 capitole cunoştinţele farmaceutice necesare

izolează în anul 1819 piperidina, F. I. RUNGE în anul 1820, cafeina; P. J. ROBIQUET în anul 1832, codeina; G. F. MERCK în 1848, papaverina, A. NIEMAN în anul 1860, cocaina; NATIVELLE în anul 1868 digitalina ş.a.

SAMUEL HAHNEMANN (1755–1843) introduce homeopatia ca metodă terapeutică, controversată şi astăzi.

LOUIS PASTEUR (1822–1895) pune bazele enzimologiei şi bacterologiei, creând vaccinul antirabic şi înfiinţează institutul care-i poartă numele (1887), iar medicul francez Cl. BERNARD elaborează teoria şi practica medicinei experimentale, punând bazele fiziologiei moderne.

În anul 1777 ia fiinţă, la Paris, Collège de Pharmacie, iar în anul 1796 – Société libre des pharmaciens des Paris, care creează şcoala de farmacie.

2.5. **Actul farmaceutic pe teritoriul Ţărilor române**

După cum atestă documentele, pe teritoriul ţării noastre existau, ca de altfel în întreaga Europă, două posibilităţi de îngrijire a sănătăţii: una cultă, asigurată de medicii curţilor domneşti, şi una empirică, la care apela populaţia.

În secolele premergătoare formării statelor feudale, în cele trei provincii, Moldova, Ţara Românească şi Transilvania, nu putem vorbi de o farmacie propriu-zisă; ea va apărea abia în secolul al XIII-lea.

Dar în cursul Evului Mediu, între provinciile ţării noastre au existat strânse legături în domeniul medicinei şi farmaciei. Înainte de sec. XIII, nu există date scrise despre farmacişti şi farmacii, dar au existat preocupări în acest sens – culegătorii şi vânzătorii populari de leacuri vegetale empirice la care recurge populaţia.

De asemenea, medicina călugărească, practicată în mânăstiri, care aveau ***bolniţe*** destinate clerului bolnav, se baza tot pe materia medicală populară: Tismana sec. XIV, Bistriţa (Oltenia) sec. XV, Neamţ (Moldova) sec. XIV, Prislop (Transilvania) sec. XIV.

Prima farmacie publică s-a înfiinţat la Sibiu, în sec. XIV, şi existenţa ei o atestă un document din anul 1494; în anul 1516 la Bistriţa, în anul 1520 la Braşov, anul 1546 la Făgăraş, în anul 1573 la Cluj.

În secolul al XVI-lea farmacopeea lui VALERIUS CORDUS din Austria: DISPENSATORIUM PHARMACOPOLARUM era oficinală şi în Transilvania.

În documentele vechi din Transilvania, farmacistul este înscris cu denumirea: ***apothicarius*** (lb. latină), iar medicamentele sunt indicate prin termenii: ***medicamentum*** (lb. latină) sau ***arztnei*** (lb. germană).

Dispensatorium Modernum (Farmacia şi prepararea modernă a medicamentelor) din anul 1648.

În anul 1691, apare prima ediţie a ***Farmacopeei Universale,*** a lui NICOLAS LÉMERY, farmacist şi chimist francez, în anul 1675 se tipărea primul tratat de chimie: ***Cours de Chimie,*** iar în anul 1698: ***Dictionnaire Universel des Drogues Simples.***

După descoperirea Americii, în sec. XVI, în farmacii apar droguri ca: rădăcina de ipeca, ceaiul, cafeaua, ciocolata, tutunul, scoarţa de China, balsamul de Peru, frunzele de Jaborandi, tuberculi de Jalapa, rădăcina de Polygala ş.a.

Se afirmă personalităţi de mare prestigiu ca: medicul THOMAS SYDENHAM (1624–1689), care introduce în terapeutică tinctura de opiu ce-i poartă numele: ***Laudanum liquidum Sydenhami;*** în anul 1640, farmacistul francez LAZARE RIVIÈRE introduce poţiunea-limonada Rivière, cu rol antiemetic; în anul 1672, TALBOT introduce, în Anglia, tinctura de China.

În sec. XVIII, au loc cele mai mari descoperiri în domeniul chimiei, astfel: KARL WILHELM SCHELE (1742–1786) descoperă un mare număr de acizi organici: citric, tartric, uric, malic, lactic, benzoic, galic, cianhidric, cât şi: glicerina, acidul fosforic, arsenic, calomelul; elemente ca: oxigen, clor, iar din oase – fosforul.

În anul 1733, medicul englez THOMAS DOVER (1660–1741) prepară pulberea de opiu şi ipeca, numită pulberea DOVER, cu rol expectorant, iar în anul 1786, THOMAS FOWLER (1736–1801), medic englez, prepară licoarea de metaarsenit de potasiu, utilizat ca tonic.

În anul 1657, Sir CHRISTOPHER WREN a injectat intravenos medicamente, iar RICHARD LOWER este cunoscut pentru experienţele de transfuzie de sânge. În sec. XVII se publică multe farmacopei: ***Pharmacopeia Augustana*** (1613) la Viena, ***Codex Medicamentarius Sive Pharmacopeia Parisiensis*** (1638), ***Dispensatorium Boruso-Branderburgicum*** (1698), la Berlin.

Secolul XVIII este dominat de marile descoperiri – în botanică: CAROL LINNÉ; fizică: ALESSANDRO VOLTA, A. M. AMPÈRE, LUIGI GALVANI, R. A. RÉAUMUR, D. G. FAHRENHEIT, A. CELSIUS, A. BAUMÉ; chimie: J. PRIESTLEY descoperă oxigenul, dioxidul de carbon şi oxidul de carbon, în anul 1774, iar în anul 1776, H. CAVENDISH descoperă hidrogenul; în anul 1788, M. V. LOMONOSOV şi A. L. LAVOISIER au formulat „Legea conservării masei".

Sunt izolate elemente ca iod, brom, magneziu şi sunt preparate, în stare pură, principii active de origine vegetală: F. W. SERTÜRNER în anul 1806 a descoperit morfina; concomitent, P. J. PELLETIER şi J. B. CAVEENTOU au izolat în anul 1818 stricnina, colchicina şi brucina în anul 1819, emetina în anul 1807, chinina în anul 1818; H. CH. OERSTED

• ***Remedii psihice:*** sugestia, hipnotismul, „trainingul-autogen" (antrenament).

• ***Remedii chimice*** (cele mai utilizate), cunoscute sub denumirea de medicamente, forme farmaceutice care se administrează bolnavului pe diferite căi: generale (sau sistemică) şi locală (sau topică).

3.1. Definiţia şi componentele medicamentului

Medicament (lat. ***medicamentum***), sinonim ***agent terapeutic,*** este orice substanţă sau amestec de substanţe utilizate pentru tratarea, ameliorarea sau prevenirea unei boli sau a tulburărilor funcţionale la om sau animale.

După O.M.S. (abrev. de la fr. ***Organisation Mondiale de la Santé***) sau W.H.O. (abrev. de la engl. ***World Health Organization***), medicament este orice substanţă sau asociere de substanţe care modifică un proces fiziologic sau patologic, în beneficiul celui care-l foloseşte sau orice substanţă sau combinaţie de substanţe care poate fi administrată la om sau animale în vederea stabilirii unui diagnostic sau a restaurării, corectării sau modificării funcţiilor fiziologice.

Medicamentele sunt constituite din ***substanţe, ingrediente*** sau ***componente.*** Bolnavilor li se administrează mai rar o singură substanţă, în general fiind asociate mai multe substanţe.

Substanţele utilizate în scop farmaceutic se mai numesc ***substanţe farmaceutice,*** sau ***materii prime farmaceutice,*** al doilea termen fiind frecvent utilizat în industria de medicamente; ele sunt de origine diferită: naturale (minerale, vegetale, animale), de semisinteză sau sinteză.

În vederea obţinerii unui medicament, materiile prime sunt transformate prin intermediul operaţiilor farmaceutice fizice, chimice sau biochimice într-o formă farmaceutică, putând fi administrată bolnavului; rareori se administrează ca atare, neprelucrate.

Materiile prime se împart în trei categorii:

• ***Substanţe medicamentoase,*** care prezintă o acţiune determinată asupra organismului, numită acţiune farmacologică (efect terapeutic).

• ***Substanţe auxiliare,*** inerte din punct de vedere farmacologic (deci fără acţiune terapeutică), având rolul de a transforma substanţa medicamentoasă în forma farmaceutică şi a o transporta la locul de acţiune.

• ***Materiale şi recipiente de condiţionare-ambalare,*** care servesc la închiderea formei farmaceutice într-un recipient, asigurând astfel protecţia, stabilitatea şi eficacitatea, până în momentul utilizării, facilitatea de administrare şi informare asupra medicamentului.

În provinciile române, în sec. XVII nu se utiliza încă termenul de farmacist, ci acela de ***spiciar*** (1651) consemnat în timpul domniei lui Matei Basarab sau de ***spicear,*** din vremea lui Constantin Brâncoveanu.

Prin intermediul unor termeni neogreceşti, de la cuvântul italian ***speziale,*** respectiv ***spezieria*** derivă vechile cuvinte româneşti de ***spiţer*** (farmacist) şi ***spiţerie*** (farmacie).

În ***Cartea românească de învăţătură*** (1646) şi ***Îndreptarea legii*** (1652), pentru medicament se utiliza termenul de ***vracevanie*** (slav. ***vraci*** = medic).

În lucrările lui D. Cantemir apare numele de ***doftorie,*** uzual în sec. XVIII şi XIX, ajuns până azi sub numele de ***doctorie;*** concomitent se folosea şi termenul de ***leac.***

La Bucureşti, prima farmacie publică a fost înfiinţată, în anul 1740, de farmacistul sas J. TRAUGOTT-SEULER, iar în Moldova în anul 1757, la Iaşi, pe lângă spitalul Sfântu Spiridon.

Termenii de ***farmacist*** şi ***farmacie*** (sub influenţă franceză) apar pentru prima dată menţionaţi în Ţările Române, în ***Orânduirea pentru farmacişti,*** în anul 1819, în 20 de articole, îndrumar dat sub domnitorul Alexandru Şuţu în Muntenia.

Înfiinţarea învăţământului medical şi farmaceutic superior se datorează medicului militar francez Carol Davila, care iniţial a organizat serviciul militar medical în România şi apoi, în anul 1857, Şcoala naţională de medicină şi farmacie. Şcoala superioară de farmacie, cu durata studiilor de 5 ani, şi-a deschis cursurile în anul 1862, la Bucureşti şi în anul 1879 la Iaşi.

La numai câţiva ani de la Unirea Principatelor – Moldova şi Ţara Românească – în statul unitar România, s-a editat prima farmacopee naţională: ***Farmacopeea Română,*** în limbile română şi latină, publicată în anul 1862, sub redacţia lui C. C. Hepites, farmacist din Brăila.

3. Remedii, medicamente, forme farmaceutice

Pentru prevenirea şi tratamentul bolilor se utilizează metode şi mijloace variate, numite remedii, farmacia fiind cunoscută, în trecut, ca „ştiinţa remediilor".

Remedii sunt considerate toate mijloacele capabile să acţioneze favorabil organismului, producând vindecarea sau prevenirea unei boli; ele pot fi grupate în:

- ***Remedii fizice:*** diferiţi agenţi fizici utilizaţi pentru combaterea anumitor stări morbide, astfel sunt razele solare, căldura, razele ultraviolete, ultrasunetele, razele X, curentul electric de diferite tensiuni, tratamentele balneoterapeutice.

Medicamentul include de asemenea şi formele farmaceutice finite utilizate ca placebo.

Placebo (lat. ***placere*** = a plăcea). Produs lipsit de efecte farmacodinamice obiective, care au uneori o eficacitate terapeutică datorită sugestiei (pacienţii cred că au primit un tratament activ). Se pot utiliza două tipuri de placebo: ***pur,*** ex. lactoza p.o. sau serul fiziologic i.m.; ***impur:*** doze subliminale de vitamine sau alte substanţe medicamentoase. Proba cu placebo este obligatorie în cercetarea efectelor medicamentelor noi, pentru stabilirea valorii lor terapeutice.

O altă definiţie consideră medicamentele ca substanţe simple, asocieri de substanţe sau produse complexe, capabile să producă un efect terapeutic, prezentate într-o formă, numită formă farmaceutică, în care să poată fi administrată la bolnav, după un anumit mod de întrebuinţare, dozaj, posologie.

Efectul terapeutic (sinonim: acţiune terapeutică, efect farmacodinamic, eficacitate) este consecinţa interacţiunii dintre medicament şi materia vie, cu producerea unui stimul, ce iniţiază un efect biologic.

Direct legată de noţiunea de medicament este cea de ***medicaţie,*** care reprezintă utilizarea terapeutică a unuia sau mai multor medicamente, într-o anumită afecţiune (boală), în scopul de a produce o acţiune eficace cauzal, patogenic sau simptomatic (ex.: medicaţia dermatologică, cardiovasculară, oftalmologică etc).

Dar ca să se obţină un efect terapeutic, profilactic sau curativ, medicamentul trebuie să se afle în organism într-o anumită concentraţie. Cantitatea de medicament administrată unui bolnav o singură dată sau pe unitatea de timp (deci de mai multe ori pe zi), pentru a produce un efect terapeutic, se numeşte ***doză*** (lat. ***dosis*** = porţie, priză, doză).

Doza de medicament necesară tratamentului unei boli se stabileşte prin posologie.

Posologia (gr. ***pos*** = cum + ***logos*** = ştiinţă) reprezintă cantitatea totală dintr-un medicament, estimată în funcţie de vârsta şi greutatea bolnavului, administrată o dată sau, de obicei, de mai multe ori, în timpul tratamentului unei boli.

Pentru stabilirea posologiei unui medicament, medicul trebuie să ţină seama de următorii factori:

- Caracteristicile bolnavului: vârstă, sex, greutate.
- Natura bolii.
- Calea de administrare.
- Forma farmaceutică.
- Dozele de medicament.
- Absorbţia, biotransformarea şi eliminarea medicamentului (farmacocinetica).

Fiecare etapă, fază, activitate efectuată pentru prepararea unui medicament este considerată o ***operație farmaceutică.***

Operațiile farmaceutice pot fi cu caracter general; astfel sunt: cântărirea, dizolvarea, distilarea, pulverizarea care sunt folosite și în alte domenii sau ramuri industriale; altele au caracter specific farmaceutic, utilizate numai pentru prepararea unor forme farmaceutice: comprimarea, modelarea și turnarea în forme a supozitoarelor, prepararea medicamentelor injectabile etc.

În general, calea de la materiile prime până la medicament urmează o succesiune de operații farmaceutice care constituie ***fluxul tehnologic de fabricare,*** specific fiecărei forme farmaceutice.

Medicamentul este rezultatul unui ***proces tehnologic complex,*** în care substanțele medicamentoase sunt transformate, cu ajutorul substanțelor auxiliare adecvate, prin operații farmaceutice, în forma farmaceutică corespunzătoare care este introdusă într-un recipient de condiționare și ambalaj specific: soluții, siropuri, supozitoare, unguente, capsule, comprimate etc.

Astfel, medicamentul este definit ca produs medicamentos, preparat medicamentos, formă farmaceutică sau formă farmaceutică dozată.

Forma farmaceutică (sinonim ***formă galenică*** sau ***formă farmaceutică dozată***) reprezintă starea fizică lichidă, semisolidă sau solidă, sub care una sau mai multe substanțe medicamentoase și substanțe auxiliare sunt supuse unor operații farmaceutice, prin care sunt transformate în medicament, la care se adaugă recipientele de condiționare primară și secundară (ambalajul), pentru a conferi medicamentului o prezentare adaptată unei boli, o bună toleranță și stabilitate, facilitate la administrare, cât și complianță.

Modul de prezentare a unui medicament la utilizator poate fi variat: soluții, fiole, comprimate, capsule, supozitoare, granulate etc.

Forma farmaceutică facilitează administrarea și poate determina activitatea terapeutică a unui medicament.

Alegerea formei farmaceutice se efectuează după studii comparative; ea trebuie să asigure, nu în ultimul rând, și o bună conservare.

Unele forme farmaceutice se prepară în farmacie, altele în industrie.

Pentru medicament, care este un ***produs finit*** (preparat finit), în limbajul farmaceutic modern se utilizează diferiți termeni: preparat farmaceutic, produs medicamentos, formă galenică.

Termenul de ***produs semifabricat*** se utilizează pentru preparatele care au fost obținute în urma aplicării parțiale a tehnicilor de preparare; ulterior, ele trebuie supuse unor operații de prelucrare, pentru a deveni medicamente și a fi utilizate la bolnav.

Unde este cazul, la observații sunt prevăzute unele caracteristici privind posologia: doză de atac, dozaj progresiv, interval minim între doze, dozaj diferit în funcție de indicații etc.

Dozele terapeutice maxime pentru medicamentele de uz pediatric se calculează în funcție de doza adultului.

Dozele terapeutice maxime pot fi administrate bolnavului ***o dată (dosis maxima simplex) sau în 24 ore (dosis maxima pro die).*** Aceste doze se referă la medicamentele care se administrează pe cale orală și pe căile parenterale (i.v., i.m., s.c.), nu și la formele farmaceutice aplicate pe calea cutanată sau pe mucoase, unde au acțiune locală.

Efectul medicamentelor și doza administrată depind de intervalul de timp în care se utilizează medicamentul, acesta este stabilit de medic, o dată cu posologia și se indică bolnavului prin modul de întrebuințare.

Modul de întrebuințare (modul de administrare) este definit de o serie de indicații de administrare pentru un medicament, care se stabilesc în funcție de următorii factori:

- Doza de medicament.
- Calea de administrare.
- Timpul.
- „Timing"-ul și ritmul administrărilor.
- Dieta pe care trebuie să o urmeze bolnavul.

Ex.: un comprimt, de trei ori pe zi, după mese.

Timing-ul reprezintă timpul de administrare a unui medicament, în momentul cel mai potrivit, din punct de vedere al reactivității organismului.

Administrarea unui medicament se poate efectua o singură dată, printr-o ***doză unică*** (lat. ***dosis plena),*** cum este cazul purgativelor, de cele mai multe ori, medicamentul se administrează în mai multe doze, ***doze multiple*** (lat. ***dosis refracta),*** la o medicație de mai multe zile de tratament, pentru a se obține un efect terapeutic de durată.

În prezentarea formelor farmaceutice, medicamentul este considerat un sistem dispers.

Sistemul dispers este un ***sistem fizico-chimic*** (gr. ***systema: syn*** = cu, împreună + ***istemi*** = a așeza, definit ca ansamblu de corpuri sau constituenți în interacțiune, delimitat convențional de mediul înconjurător și care în timpul evoluției se comportă ca un întreg), constituit din ***două faze,*** care se pot afla în aceeași stare de agregare sau în stări de agregare diferite, din care una este fin divizată sub formă de particule mai mari sau mai mici, numită ***fază dispersată,*** fază dispersă și repartizată (dispersată) în cealaltă, numită ***fază dispersantă*** sau mediu de dispersie (solvent, vehicul, excipient).

• Factori particulari dependenți de bolnav: idiosincrasie (tip de intoleranță congenitală la un medicament), toleranță, dependență de medicament.

Astfel că, pentru o formulă magistrală, volumul sau cantitatea prescripției depinde de numărul de zile, de numărul dozelor administrate zilnic și de mărimea fiecărei doze.

Dacă se utilizează cantități prea mici de medicament, ele pot fi ineficace. De asemenea, o cantitate prea mare de medicament poate produce în organism fenomene secundare nedorite, toxice, realizând o ***doză toxică*** sau o ***doză letală,*** în care caz produce moartea pacientului.

Cantitatea minimă de medicament administrată la care apare efectul farmacodinamic se numește ***doză utilă.***

Între doza utilă și doza toxică există o ***zonă terapeutică.*** Cantitatea de medicament cuprinsă între doza minimă și doza maximă se numește ***doză terapeutică uzuală*** sau ***curativă.***

Aceste doze terapeutice variază în anumite limite; la unele medicamente, doza terapeutică este mare, are un efect terapeutic lung; altele au doza terapeutică foarte mică, în general sunt substanțe puternic active și toxice, administrate în cantități de ordinul centigramelor, miligramelor etc.

Dozele terapeutice uzuale au în general un caracter orientativ și sunt stabilite de medicul prescriptor, în funcție de caracteristicile bolnavului.

În practica medicală curentă, se utilizează ***doze terapeutice maxime*** (cunoscute sub numele de doze maxime), care sunt cele mai mari doze terapeutice suportate de majoritatea pacienților fără apariția unor fenomene toxice. Aceste doze sunt delimitate precis.

Farmacopeea română ed. a X-a (F.R. X) înscrie, la capitolul ***Tabele,*** dozele terapeutice uzuale și dozele terapeutice maxime pentru adulți, pentru substanțele farmaceutice, produse vegetale și unele forme farmaceutice.

Dozele sunt exprimate în grame, mililitri sau submultipli ai acestora și, unde este cazul, în unități internaționale (pentru antibiotice, de ex.); pentru substanțele citostatice, dozele sunt de cele mai multe ori raportate la metru pătrat suprafață corporală.

Dozele maxime nu trebuie depășite decât cu specificația ***sic volo,*** pe rețetă. Dacă într-o prescripție medicală sunt mai multe componente care conțin același principiu activ, la calcularea dozelor maxime se va ține seama de valoarea sumei acestora.

Pentru unele produse netoxice, în F.R. X s-au înscris în tabele numai dozele terapeutice uzuale (ex. ***acidum ascorbicum, aluminii hydroxydatum, heparinum natricum, streptomycini sulfas*** ș.a.).

Sistemul (dispozitivul) asigură o ***eliberare programată*** a substanței medicamentoase, deci cu o anumită viteză, pentru o perioadă de timp stabilită: zile, luni sau chiar ani, pentru a determina efectul terapeutic, reducând la minimum intervenția pacientului.

Sistemele terapeutice sunt clasificate în funcție de calea de administrare și reprezintă cele mai noi forme farmaceutice, medicamentele viitorului.

Ca urmare a evoluției conceptului de medicament, TEHNOLOGIA FARMACEUTICĂ poate fi definită ca disciplina științifică care studiază formularea, prepararea/fabricarea și evaluarea calității sistemelor farmaceutice de cedare și transport a substanțelor medicamentoase.

3.2. Criterii moderne de clasificare a medicamentelor

Tratamentul medicamentos are la bază două concepții terapeutice: alopatia și homeopatia, ultima luând o extindere din ce în ce mai mare.

Toate clasificările medicamentelor prezentate în continuare se adresează tratamentului alopatic.

3.2.1. *Concepția terapeutică*

1. ***Medicamente alopate*** (gr. ***allos*** = altul + ***pathos*** = boală). Aceste medicamente sunt concepute după medicina clasică și constituie majoritatea formelor farmaceutice utilizate curent în terapeutică. Prescrierea lor are la bază concepția lui Hipocrate: ***„contraria contrariis curantur"*** (legea contrariilor = ceea ce este contrar vindecă), după care medicamentul acționează asupra bolii în mod antagonic, neutralizându-i efectele, ca antidot. Dacă se descoperă cauza bolii, se administrează un medicament care să suprime boala și să aducă vindecarea.

Astăzi, alopatia este considerată metoda științifică de tratament care se bazează pe:

- Cunoașterea proprietăților fizico-chimice ale substanțelor.
- Relația farmacologică doză-efect.
- Experimentarea biologică.
- Observația clinică.

Medicamentele alopate se utilizează pentru combaterea cauzei, modificările patologice și simptomelor bolilor, în scop profilactic, curativ sau de diagnostic, în doze de la fracțiuni de miligram, până la zeci de grame.

La metoda alopatică se pot atașa încă trei metode:

- Fitoterapia (care utilizează exclusiv plantele medicinale ca remediu).

În funcție de gradul de dispersie (grad de diviziune, grad de mărunțire a unei substanțe, valoare ce reprezintă numărul de particule care ar putea fi așezate una lângă alta pe o distanță de 1 cm, mărime egală cu inversul diametrului particulei unui sistem dispers) sistemele disperse pot fi:

- ***Sisteme omogene.***
- ***Sisteme eterogene.***

Semnificația noțiunii de medicament a fost schimbată de Biofarmacie care, pe baza cercetărilor farmacocinetice a demonstrat că răspunsul terapeutic în tratamentul general (sistemic) este determinat de viteza și mărimea absorbției substanței medicamentoase dintr-o formă farmaceutică. Astfel, începând cu anul 1970 cercetările s-au axat pe studiul principiilor teoretice de realizare de noi dispozitive-forme farmaceutice sofisticate, care permit utilizarea de molecule labile (ex. oligopeptide, oligonucleotide), cu indice terapeutic scăzut, făcându-le să ajungă direct în organul sau țesutul bolnav, în cantitatea necesară pentru un timp prestabilit. Această evoluție poate fi sintetizată, făcând referire la alte denumiri pentru cea de formă farmaceutică, cum ar fi: ***formă de eliberare, sistem terapeutic de eliberare*** (pe scurt sistem terapeutic) sau ***sistem farmaceutic de eliberare.***

Sistem terapeutic de eliberare a medicamentului (sinonim cu ***sistem terapeutic de cedare***) este un termen modern utilizat în Tehnologia farmaceutică pentru noțiunea de medicament, care combină aspectele formelor farmaceutice cu mecanismul de eliberare a substanței (-lor) medicamentoase din aceste forme.

Astfel, anumite modificări care se aduc acestui sistem terapeutic au implicit consecințe semnificative asupra:

- Apariției.
- Intensității.
- Duratei efectului terapeutic.

Aceste modificări sunt răspunzătoare de neechivalența terapeutică a unor medicamente echivalente chimic, dar formulate sau preparate diferit.

Alt termen mai modern pentru medicament este: ***sistem terapeutic de eliberare controlată,*** sinonim cu ***sistem terapeutic de cedare controlată.*** Acesta este reprezentat de un dispozitiv care conține substanța medicamentoasă sau o formă farmaceutică și care asigură un control precis al cedării (eliberării) substanței, în ceea ce privește:

- Viteza.
- Durata de eliberare.
- Acțiunea într-un anumit loc al organismului.

sau sinteză, cu constante fizice şi proprietăţi chimice caracteristice, obţinute prin:

- Prelucrarea produselor minerale.
- Semisinteză sau sinteză chimică.
- Extracţia din produse vegetale sau animale.
- Biosinteză dirijată (antibiotice, hormoni steroizi, vitamine).
- Biotehnologii diverse (hormoni peptidici, prostaglandine, factorul tumor necrotic-F.T.N., endorfine, monokine, limfokine).

2. ***Medicamente nedefinite chimic.*** Au compoziţie complexă, conţin amestecuri cu caracteristici variabile, după origine şi modul de obţinere. Se prepară prin extracţie din plante (fitocomplecşi) sau sunt obţinute din produse animale, microorganisme, sau prin tratamentul diferitelor minerale. Pentru a obţine produse de calitate constantă este necesară standardizarea metodei de preparare, a proprietăţilor fizice, chimice şi biologice.

3. ***Medicamente obţinute din ţesuturi animale sau vegetale, animale sau plante întregi.*** Acestea sunt definite prin caracterele morfologice şi histologice (structura celulară). Un capitol aparte îl constituie medicamentele imunomodulatoare (imunostimulatoare, imunosupresive), care influenţează imunitatea celulară (stimulatoare sau inhibitoare ale macrofagelor, granulocitelor şi limfocitelor) sau umorală (producţia de complement seric, interferoni, limfokine, F.T.N.).

3.2.3. *Toxicitate*

Atât medicamentele, cât şi substanţele farmaceutice sunt grupate în trei categorii:

1. ***Medicamente şi substanţe anodine*** sau ***obişnuite;*** se utilizează în cantităţi de ordinul gramelor, fără să producă tulburări în organism, dar sunt dăunătoare dacă se administrează în doze exagerate.

Substanţele anodine se păstrează în recipiente bine închise (cu dop rodat), incolore sau colorate în brun, pe care se aplică eticheta cu inscripţie neagră pe fond alb.

Medicamentele anodine se păstrează în depozitul farmaciei şi se pot elibera cu şi fără reţetă.

2. ***Medicamente şi substanţe puternic active, foarte active*** sau ***eroice,*** se păstrează la ***Separandum.***

Medicamentele din această grupă conţin substanţe în cantităţi de ordinul centigramelor, ele pot produce accidente grave la administrare, dacă se depăşeşte doza terapeutică maximă.

Substanţele se păstrează în recipiente bine închise, cu dop rodat, incolore sau colorate în brun (fotosensibile), pe care se aplică eticheta cu inscripţie roşie pe fond alb. În F.R. X, la capitolul „Tabele" sunt prezentate dozele terapeutice maxime ale acestor substanţe, cât şi un tabel intitulat ***Separanda,*** care înscrie substanţele şi medicamentele

• Aromoterapia (care utilizează uleiurile volatile).

• Opoterapia (utilizează țesuturile și organele animale).

2. ***Medicamente homeopate*** (gr. ***homoios*** = asemănător, egal + ***pathos*** = boală): frecvent se utilizează termenul de remedii homeopate. Sunt concepute după principiul lui Hipocrate: ***„similia similibus curantur"*** (legea similitudinii = ceea ce este asemănător vindecă), conform căruia un medicament este folosit împotriva unei boli, dacă provoacă la omul sănătos aceleași simptome cu maladia respectivă.

Alegerea medicamentului este efectuată în funcție de simptomele pe care le prezintă bolnavul, tratamentul fiind individualizat.

Pentru tratamentul homeopat sunt specifice:

• Administrarea în cantități extrem de mici – doze infinitezimale;

• Legea similitudinii;

• Experimentarea pe om (fapt interzis în alopatie), principii enunțate de SAMUEL HAHNEMANN (1796).

Folosite rațional, medicamentele homeopatice pot completa pe cele alopate, în unele cazuri și în anumite situații. Se cunosc peste 2.000 de medicamente homeopatice obținute din trei regnuri diferite: de origine vegetală, animală și minerală.

Cele mai utilizate sunt materiile prime vegetale – plantele proaspete, supuse macerării cu alcool pentru extragerea principiilor active; se obține „tinctura-mamă", care se concentrează la 10 părți din masa inițială, pentru plante (și la 20 părți pentru produsele animale).

Produsele concentrate se numesc suşe (suşe homeopatice), care sunt diluate succesiv, la 1/10 (diluții zecimale) și/sau la 1/100 (diluții centezimale).

La fiecare diluare flaconul este agitat puternic, pentru a-i crește puterea terapeutică, operație numită dinamizare.

Produsele insolubile sunt divizate prin triturare cu lactoză.

Formele farmaceutice utilizate frecvent sunt:

• Soluții buvabile, prezentate ca picături sau fiole.

• Soluții injectabile, pulberi, comprimate, supozitoare, unguente.

• Granule (sfere de lactoză-zaharoză de 0,05 g).

• Globule (sfere de 0,01–0,003 g) preparate prin impregnare.

• Doze-formă, ce corespund la o unitate priză; astfel sunt doze-globule, doze-supozitor etc.

3.2.2. *Originea, natura și compoziția materiilor prime*

1. ***Medicamente definite chimic.*** Conțin una sau mai multe substanțe medicamentoase de natură minerală, biologică, de semisinteză

Medicamentele au o durată de păstrare scurtă, se prepară în cantități mici și sunt destinate utilizării imediate.

Termenul dat acestor medicamente provine de la farmacistul conducător al unității, numit magistru (lat. ***magister***), denumire dată la romani de elevi, profesorilor.

Rețetele prescrise de medic, care puneau probleme la preparare, se discutau cu elevii și se efectuau de către magister, de unde au luat denumirea de medicamente magistrale. Ele erau preparate într-un mod care le asigură stabilitatea, eliberându-se sub o formă cât mai estetică, erau preparate ***„ex tempore"*** (lat. = îndată, în grabă), ca unicat realizat de farmacist pe baza unei prescripții medicale, pentru un singur bolnav.

2. ***Medicamente oficinale.*** Sunt medicamente înscrise în farmacopei, având o formulă stabilită, în scopul de a generaliza metoda de preparare și a avea condițiile de calitate impuse; au o durată de păstrare mare și o largă utilizare. Se prepară în farmacie în cantități mai mari, din care se fac diviziuni și se pot elibera bolnavului imediat, la cerere, cu sau fără prescripție medicală. De asemenea, aceste medicamente pot intra în formula unor preparate magistrale.

Sensul cuvântului derivă din obligativitatea, ce a existat în primele farmacopei, ca farmaciile să fie aprovizionate cu toate formele farmaceutice de asemenea, în grupa produselor oficinale erau incluse și drogurile vegetale. La început, prepararea medicamentului se efectua în oficină, prima cameră, unde se primește și astăzi publicul. Aici, farmacistul „oficia" prepararea medicamentului, prin acest cuvânt înțelegându-se „a săvârși cu solemnitate un act public sau privat".

Tot în grupa medicamentelor oficinale intră:

- Medicamentele preparate și condiționate în industrie și eliberate de farmacist, sub eticheta sa, ele se mai numesc produse oficinale divizate (P.O.D.).
- Medicamentele preparate în industrie, livrate în vrac, la oficină și condiționate în farmacie.

3. ***Medicamente industriale*** (sinonime: ***produse farmaceutice*** sau ***specialități farmaceutice***). Ele au astăzi ponderea cea mai mare a eliberărilor din farmacie (98%).

Specialitatea este un medicament preparat anterior, prezentat sub o condiționare particulară și caracterizat printr-o denumire specială, nume depus – marcă, sau nume comercial.

Această definiție implică elemente subînțelese ca:

– produs preparat numai în industria de medicamente (laborator de medicamente, întreprindere, fabrică), pe baza unei formule înscrise în fișa de fabricație și aprobată de Ministerul Sănătății, sau un medicament

puternic active (produse industriale şi oficinale), în limba latină şi alfabetic, aceste medicamente se eliberează numai pe bază de reţetă. Pentru formulele magistrale cu substanţe puternic active, F.R. X prevede verificarea dozelor terapeutice maxime (şi, unde este cazul, reducerea lor).

3. ***Medicamente şi substanţe toxice*** şi ***stupefiante:*** se păstrează la ***Venenum,*** sub cheie.

Substanţele ***toxice*** (gr. ***toxikon*** = otravă; egipt. ***takao*** = distrugere, moarte) prezintă o acţiune farmacodinamică foarte energică. Se păstrează în recipiente bine închise incolore sau colorate în brun pe care se aplică eticheta cu inscripţie albă pe fond negru şi în plus etichetele: ***„Cap de mort!"*** şi ***„Atenţie otravă!",*** care se utilizează şi pentru soluţiile sau pulberile concentrate.

Medicamentele conţin substanţe toxice în cantităţi mici, de ordinul miligramelor sau zecimilor de miligram. Administrate în cantităţi mici, dar care depăşesc dozele terapeutice maxime admise, produc fenomene toxice, tulburări ale funcţiilor fiziologice şi/sau leziuni ale ţesuturilor, îmbolnăviri sau chiar moarte. Se mai numesc şi ***otrăvuri puternice*** (de la slav. ***otraviti*** = a produce mâhnire, a tulbura seninătatea sufletească).

Eliberarea din farmacie a medicamentelor cu substanţe toxice este strict reglementată, numai pe bază de reţetă. Nu se eliberează din farmacie nici o substanţă toxică, fără să fie prelucrată într-o formă farmaceutică.

Stupefiante (lat. ***stupor*** = amorţeală, ***facere*** = a face, a produce), cunoscute şi sub numele de ***drog*** sau ***narcotice:*** sunt substanţe naturale, de semisinteză sau sinteză, a căror utilizare antrenează o intoxicaţie cronică, caracterizată prin:

- Nevoia (sau dorinţa) de a continua consumul acestui drog, pentru a obţine efecte secundare: ***toxicomania.***
- Tendinţa de a creşte aceste doze, pentru a obţine aceleaşi efecte: ***obişnuinţa.***
- Efecte nocive pentru individ şi societate: ***tendinţa la crimă.***

Medicamentele şi substanţele toxice şi stupefiante sunt înscrise în F.R. X în tabelul ***Venena*** şi în tabelul cu dozele terapeutice maxime.

Medicamentele cu substanţe stupefiante, ca şi substanţele toxice au eliberarea strict reglementată, pe bază de reţetă specială, cu timbru sec, şi numai pentru 3 zile (cu excepţii, în cazuri speciale, prevăzute în legea stupefiantelor). Nu se eliberează din farmacie nici o substanţă stupefiantă, decât prelucrată ca formă farmaceutică.

3.2.4. *Modul de formulare*

În funcţie de formulare, medicmanetele se clasifică în trei grupe:

1. ***Medicamente magistrale.*** Acestea se prepară în farmacie, la cerere, pe bază de prescripţie medicală (reţetă), individualizată, pentru un bolnav.

Aceste elemente personalizează producția și responsabilitatea fabricantului.

Marca unui medicament este numele cu care acesta este pus în circulație, de către o fabrică (firmă, societate) sub forma unui semn vizibil, aplicat pe eticheta și pe ambalajul acestuia.

Produs farmaceutic este considerat orice medicament industrial care conține o substanță medicamentoasă (sau o asociere) și este eliberat sub denumirea sub care a fost înregistrat (orice fel de asociații, dozaje, forme de administrare sau modele diverse sub care el este comercializat).

Un același medicament, care prezintă o denumire particulară, poate exista în forme farmaceutice diferite: comprimate, fiole, supozitoare etc. (fig. 2).

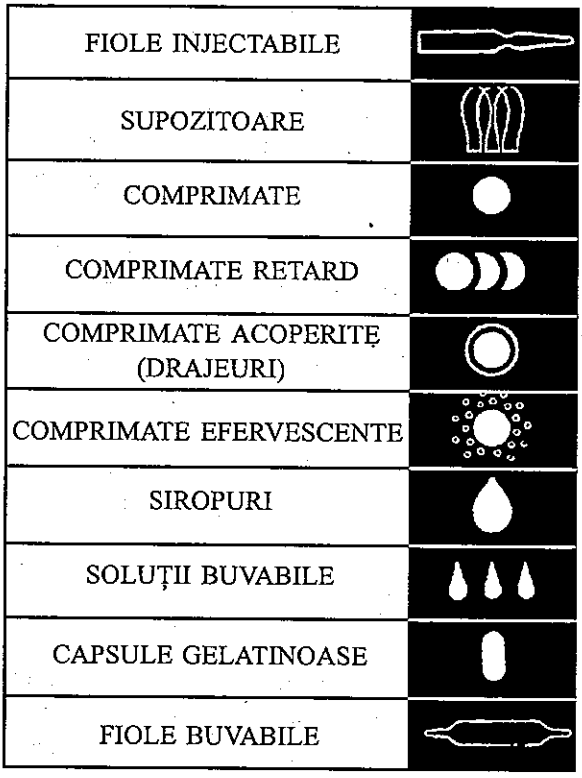


Fig. 2. – *Reprezentările simbolice ale principalelor forme farmaceutice* (după Sandoz, citat de Velasquez – 1983).

Unele din aceste forme farmaceutice pot conține substanțe active în ***dozaj*** diferit, exemplu: fiole de 1 mg și 5 mg. Dar și în cadrul aceleiași forme farmaceutice pot exista două sau mai multe modele de prezentare, destinate distribuirii în farmacii, exemplu: flacoane cu 10, 20 sau 50 comprimate.

care poate proveni din import; are o compoziție fixă, o acțiune determinată, o biodisponibilitate optimă și o valabilitate mare, de 1–3–5 ani;

– prezentare sub o condiționare particulară, identică pentru toate unitățile de condiționare puse în vânzare;

– producție în cantități mari: șarje sau loturi de fabricare;

– denumire caracteristică convențională înregistrată sau nu și folosită în exclusivitate de firma (fabrica) producătoare.

Nomenclatura medicamentelor industriale poate fi dată de:

– denumirea chimică, care redă structura chimică a substanței medicamentoase; de obicei este complicată și se utilizează mai rar;

– denumirea comună internațională (D.C.I.) propusă sau recomandată de O.M.S. și are ca scop generalizarea denumirii substanțelor medicamentoase;

– denumirea oficială prevăzută de farmacopee și care reprezintă denumirea oficială din țara respectivă;

– denumirea comercială, înregistrată (notată cu R abreviere de la engl. ***registred*** = înregistrat) sau nu, este stabilită de firma producătoare; este simplă, ușor de memorat, dar nu întotdeauna adecvată. Numărul mare de denumiri comerciale reprezintă astăzi o dificultate serioasă pentru cunoașterea medicamentelor.

De exemplu: acidul acetilosalicilic, cu prima denumire comercială de aspirine are astăzi peste o sută de denumiri comerciale, date de firmele și țările producătoare.

Pe fiecare unitate de condiționare (recipient și ambalaj) figurează următoarele elemente:

- Numele produsului.
- Forma farmaceutică.
- Formula produsului (compoziția).
- Numărul de unități sau conținutul.
- Modul de administrare.
- Precauții de păstrare.
- Termenul de valabilitate.
- Numele și adresa producătorului (firmei).
- Marca fabricii.
- Numărul șarjei de fabricație.
- Prețul de cost.

În opoziție cu „medicamentul magistral", care este preparat „ex tempore" și ca unicat, de către farmacistul de oficină, pe baza unei prescripții medicale și pentru un bolnav anumit, „medicamentul industrial" este deci preparat anterior, are o formulă de fabricare fixă și o durată de valabilitate mare, destinat publicului larg.

Dacă produsul nu a fost protejat de un brevet, el poate fi fabricat şi comercializat, eventual şi de o altă firmă producătoare, sub alt nume.

3.2.5. *Gradul de dispersie*

În funcţie de gradul de dispersie (mărimea particulei fazei dispersate: $D = 1/d\ cm^{-1}$, în care D = gradul de dispersie, iar d = diametrul particulei dispersate) pot fi:

- ***Sisteme omogene*** (dispersii moleculare).
- ***Sisteme eterogene*** (în care particulele sunt mai mari decât molecula).

Caracterul structural omogen sau eterogen al unui sistem dispers depinde de doi factori principali:

- Afinitatea reciprocă a componentelor sau a fazelor.
- Raportul dintre mărimea particulelor fazelor care compun sistemul dispers, la care se adaugă caracteristicile generate de proprietăţile:

– ***cinetice:*** difuziune, osmoză, mişcare browniană, filtrare, stabilitate;

– ***electrocinetice:*** structura micelară, stabilitate termo dinamică;

– ***optice:*** claritate, opalescenţă, tulbureală, vizibilitate la microscop, ultramicroscop;

– ***superficiale:*** tensiune superficială, sau interfacială, absorbţie etc.

1. ***Medicamente omogene,*** sinonime: ***sisteme disperse omogene,*** sisteme disperse monofazice, dispersii moleculare sau ultramicro-moleculare, în care faza dispersată şi mediul de dispersie au afinitate reciprocă (miscibilitate, solvatare). Sunt formate din molecule care se interpătrund, având dimensiuni aproape egale, formând o singură fază (solid, lichid, gaz), cu mai multe specii de molecule.

Sistemul dispers prezintă aceleaşi proprietăţi fizice şi chimice în toate punctele sale.

Gradul de dispersie este cuprins între 10^9–10^{10} m^{-1} diametrul particulei fiind mai mic de 1 nm.

Dispersiile omogene mai sunt denumite soluţii reale, adevărate, care trec prin filtre, ultrafiltre, fără a separa, dializează.

Medicamentele din această clasă difuzează rapid în organism, se absorb uşor şi cuprind formele farmaceutice cu cea mai mare biodisponibilitate.

Între dispersiile omogene şi cele eterogene sunt cuprinse soluţiile obţinute prin extracţie, care cuprind particule dizolvate molecular alături de particule de mărime coloidală.

Exemple: soluţii medicamentoase, soluţii injectabile, perfuzabile, soluţii oftalmice.

Se consideră ***prezentare*** fiecare asociere, dozaj, formă de administrare sau capacitate diferită a aceleiaşi specialităţi, iar ***eşantionul*** este o specialitate propusă pentru marketingul medicamentului, în general, acest medicament este gratuit şi pe flaconul produsului este specificată expresia: „Eşantion medical necomercializabil".

Un alt termen întâlnit este cel de ***medicament generic.*** Acesta reprezintă un medicament industrial, reprodus (copiat) după formula unui medicament original, existent deja în circulaţie; el trebuie să corespundă următoarelor condiţii:

– să fie esenţial similar cu medicamentul original, adică să aibă aceeaşi compoziţie calitativă şi cantitativă în substanţe, aceeaşi formă farmaceutică;

– revendică aceeaşi activitate, pentru aceleaşi indicaţii terapeutice; dacă este necesar, trebuie demonstrată bioechivalenţa prin studii comparative de biodisponibilitate, cu produsul original;

– conform dispoziţiilor în vigoare ale C.E.E. (Comunităţii Economice Europene) nu poate fi înregistrat şi nu poate să constituie obiectul unei ameliorări terapeutice, demonstrate, în raport cu medicamentul original;

– este comercializat de o firmă, alta decât cea producătoare a medicamentului original, fie sub numele generic (stabilit), fie sub un nume propriu şi cu preţul de vânzare mai mic (deoarece aceste medicamente generice nu au fost supuse la testele clinice, toxicologice etc. ca medicamentele originale);

– comercializarea unui medicament generic este posibilă numai dacă medicamentul original este protejat de brevet.

În cea mai mare parte a ţărilor, numele comercial al unui medicament este protejat prin sistemul de brevete (patente).

Brevetul (sinonime: ***invenţie, patent***): creaţie ştiinţifică sau tehnică care prezintă noutate şi progres tehnic, soluţie tehnică, cu aplicabilitate industrială. Titlul este eliberat sub forma unui document de către o autoritate (Oficiul de Stat pentru Invenţii şi Mărci – O.S.I.M.) inventatorului unui produs sau procedeu de fabricare şi îi conferă dreptul exclusiv de a exploata invenţia sa într-un timp definit (15–20 ani), asigurându-i-se protecţia.

Fundamentale sunt două sisteme de protecţie prin brevete:

- Brevete aplicate unui medicament specific.
- Brevete acordate procedeelor de fabricare.

Cea mai mare parte a ţărilor utilizează primul tip (brevetul produsului), altele pe amândouă. Sistemul de brevete asigură monopolul de producţie (proprietatea firmei) şi o comercializare a medicamentului, pe o perioadă, după ţară, de până la 25 ani.

3.2.6. *Repartizarea dozelor de substanță medicamentoasă în forma farmaceutică*

1. ***Forme farmaceutice unitare:*** repartizarea în doze este realizată în farmacie și în industrie. Oferă o mare precizie de dozare și facilitare la administrare, o bună protecție și identificare a fiecărei doze de medicament, până în momentul administrării. Exemple: fiole, supozitoare, comprimate, capsule etc.

2. ***Forme farmaceutice unitare fracționabile:*** sunt realizate pentru a oferi posibilitatea de ajutare a posologiei, prin fragmentare; precizia dozei depinde de forma farmaceutică. Exemple: comprimate fracționabile.

3. ***Forme farmaceutice multidoze*** sau cu doze multiple. Bolnavul trebuie să măsoare doza prescrisă de medic, din preparat, utilizând măsuri aproximative (lingura, linguriță, picătorul sau alt instrument de măsură bine calibrat și eliberat împreună cu medicamentul). Aceste forme au avantaje: fracționare ușoară a dozelor și posibilitatea de adaptare a posologiei la fiecare bolnav. Principalul inconvenient îl constituie lipsa de precizie în prelevarea dozei.

Exemple: soluții, siropuri, suspensii, pulberi, granulate etc.

3.2.7. *Operații farmaceutice*

Acestea se bazează pe dispersarea substanței medicamentoase, urmată sau nu de alte operații complexe:

1. ***Medicamente obținute prin dispersare omogenă:***

– dizolvare simplă	• Soluții, siropuri
– dizolvare cu intermediari	• Colire, soluții injectabile • Perfuzii
– dizolvare parțială (dizolvare extractivă)	• Soluții extractive
– dizolvare extractivă și evaporare	• Extracte moi • Extracte uscate
– dizolvare extractivă și distilare	• Ape aromatice • Alcoolate

2. ***Medicamente obținute prin dispersare eterogenă și alte operații:***

– dizolvare coloidală	• Soluții coloidale • Mucilagii
– emulsionare sau suspendare	• Emulsii • Suspensii • Unguente
– dispersare, aglutinare, modelare	• Supozitoare • Pilule, granule • Granulate

2. ***Medicamente eterogene,*** sinonime: ***sisteme disperse eterogene,*** sisteme disperse bifazice sau sisteme polifazice. Sunt dispersii formate din două sau mai multe faze: faza dispersată şi faza dispersantă; sunt caracterizate prin prezenţa suprafeţelor de separaţie, datorită neafinităţii fazelor componente şi respectiv diferenţei dintre mărimea particulelor fazelor; cu cât suprafaţa de separaţie este mai mare, caracterul eterogen este mai accentuat.

Gradul de dispersie este mai mare decât molecula, mărimea particulei putând ajunge la 1 mm.

Sistemele disperse polifazice prezintă proprietăţi diferite care imprimă ansamblului discontinuitate.

Se deosebesc trei grupe:

A. ***Sisteme disperse ultramicroeterogene*** (coloidal disperse): $\varnothing = 10^{-7}$–10^{-5} cm; particule de cca 1 nm – 500 nm:

- Sisteme micelare: 40–100 Å.
- Microemulsii: 100–500 Å.
- Dispersii coloidale: 1–100 nm.
- Nanoparticule: sub 1 μm, ca:

– nanosfere: 50–500 nm.

– nanocapsule: 50–300 nm.

- Lipozomi: 20–300 nm.
- Latexuri.

B. ***Sisteme disperse microeterogene*** (semicoloidale), cu $\varnothing = 10^{-5}$–10^{-3} cm; particule de cca 500 nm – 100 μm:

- Mucilagii, emulsii, unele unguente emulsii: 0,1–20 μm.
- Aerosoli: 0,01–30 μm. Aerosoli-spray: 250–1.000 μm.
- Suspensii: 25–50 μm. Suspensii oftalmice: 25–50 μm. Suspensii injectabile: 50–80 μm (40 μm). Suspensii pentru căile: nazală, otică şi dermică: 50–180 μm.
- Unguente dermatologice: 50–100 μm; Unguente oftalmice: 25–50 μm.
- Supozitoare-suspensii: 50–100 μm.
- Pulberi fine: 25 μm.
- Microgranule:

– microcapsule: 1:100 μm.

– microsfere: 0,1–200 μm.

C. ***Sisteme disperse macroeterogene*** (microscopice sau grosiere), cu $\varnothing = 10^{-3}$–10^{-1} cm, particule de: 100 mm – 1 mm:

- Emulsii, suspensii şi unguente grosiere.
- Pulberi, comprimate, granule, capsule, pilule, specii medicinale.

Calea de administrare constituie un factor important de care depinde activitatea substanței medicamentoase, introdusă într-o formă farmaceutică. Eficacitatea căii de administrare se evaluează în raport cu administrarea intravenoasă, luată ca referință, cale considerată optimă pentru a asigura o biodisponibilitate totală.

3.3.1. *Calea orală*

Calea orală, cea mai frecventă cale de administrare a medicamentelor, numită și ***cale bucală, enterală*** sau ***gastrointestinală,*** face parte – împreună cu calea sublinguală și cea rectală – din calea digestivă (tractul digestiv), care permite absorbția medicamentelor de-a lungul circuitului normal urmat de alimente. Dar calea sublinguală și calea rectală vor fi tratate, potrivit concepțiilor moderne, la căile de absorbție transmucosale.

Calea orală constă în administrarea medicamentului pe gură ***(per os;*** lat. ***per*** = pe + ***os, oris*** = gură), medicament pe care bolnavul îl înghite. De aici, prin esofag, în stomac și apoi în intestinul subțire, iar prin absorbție în sânge, de unde este vehiculat în tot organismul, conduce la efectul terapeutic scontat.

Cele două zone privilegiate, pentru absorbția substanței medicamentoase, ale sistemului gastro-intestinal sunt, în ordinea importanței, intestinul subțire și stomacul. Amândouă se pretează la un eventual efect al primului pasaj și substanța medicamentoasă poate suferi transformări la nivel hepatic, înainte de a ajunge în circulația sanguină.

Calea orală reprezintă o cale generală de administrare a medicamentelor, numită și cale sistemică. Avantajele pe care le oferă sunt administrare ușoară și doze crescute într-o singură priză, iar ca inconveniente:

- Riscul alterării substanței medicamentoase de către secrețiile tubului digestiv, la diferite pH-uri (1,5–7,5), enzime.
- Posibilitatea iritării tractului gastro-intestinal prin unele substanțe (salicilați, antiinflamatoare nesteroidiene, antituberculoase), ceea ce impune prepararea de forme gastro-rezistente sau utilizarea altor căi de administrare.
- Probleme de aromă a medicamentelor: gust și miros, necesitatea corectării acestora.
- Probleme de absorbție a substanței medicamentoase, absorbția fiind în acest caz, trecerea prin membranele celulare ale diferitelor părți ale intestinului subțire (duoden, jejun, ileon), care permit ca substanța să ajungă în circulația generală și de aici la locul de acțiune.

În același timp absorbția variază în funcție de:

- Substanțele medicamentoase: unele nu pot fi absorbite, ex. sulfamidele, unele săruri metalice.

– dispersare, aglutinare, compactare	• Comprimate
– încapsulare şi microcapsule	• Comprimate acoperite
	• Capsule
	• Microcapsule
	• Microparticule
	• Nanoparticule

3.2.8. ***Modul de prescriere şi de eliberare***

1. ***Specialităţi medicale:*** medicamente care fac obiectul unei prescripţii medicale (pot fi medicamente magistrale, oficinale sau industriale). Se eliberează din farmacie numai pe bază de prescripţie medicală (reţetă) şi se utilizează la indicaţiile şi sub controlul medicului.

2. ***Medicamente esenţiale:*** medicamente stabilite de O.M.S. pentru ajutorul ţărilor în curs de dezvoltare, în scopul constituirii arsenalului lor terapeutic – listă cu circa 200 produse, absolut necesare. Se pot elibera cu sau fără reţetă.

3. Specialităţi pentru marele public, sinonime medicamente familiale (automedicaţie) sau O.T.C. (engl. ***over the counter*** = medicamente peste lista medicamentelor esenţiale stabilite de O.M.S.), utilizate de bolnav fără prescripţie medicală. Acestea nu fac obiectul unei publicităţi directe. Astfel sunt: produsele antigripale, pentru tuse, fortifiante, anticoncepţionale etc.

3.3. Căile de administrare a medicamentelor

Rolul unui medicament este de a trata un organ, de a repara o funcţie alterată, dar adesea este imposibil să fie pus în contact direct cu organul sau ţesutul unde se găseşte funcţia alterată.

Există multe căi de administrare pentru un medicament, toate având atât avantaje, cât şi inconveniente. Dar, după calea utilizată, substanţa medicamentoasă nu are aceeaşi transformare în organism şi suferă modificări metabolice, mai mult sau mai puţin importante, care pot altera activitatea farmacologică, mai ales în ceea ce priveşte debutul, intensitatea şi durata de acţiune.

Administrarea medicamentelor se poate efectua local (direct la locul de acţiune) sau în circulaţia generală (sistemic), principalele căi de administrare fiind:

- Calea orală.
- Căile parenterale.
- Căile transmucosale.
- Calea cutanată.

e) ***Calea intracardiacă (i.c.):*** injectare direct în miocard.

f) ***Calea intraventriculară:*** injectare direct în ventricul.

g) ***Căile intraarticulară*** şi ***intrasinovială:*** administrarea prin injectare la nivelul articulaţiilor.

i) ***Calea intramedulară:*** injectare în măduva osoasă.

Căile intracardiacă, intraarterială şi epidurală sunt utilizate în cazuri de urgenţă.

Avantajele pe care le oferă căile parenterale constau în faptul că se pot administra soluţii, suspensii, emulsii L/H, dar şi medicamente solide: implante, plasate în ţesut conjunctiv, după incizia pielii.

În comparaţie cu calea orală, substanţele medicamentoase nu sunt alterate la contactul cu lichidele tractului gastrointestinal.

Absorbţia substanţei, trecerea ei în organism este foarte rapidă (mai ales după administrarea i.v.), deoarece medicamentul este plasat direct în circulaţia sanguină. În cazuri de urgenţă, prin administrarea intracardiacă este posibilă o introducere a medicamentului, direct la locul de acţiune dorit.

O serie de inconveniente sunt datorate efracţiei prin piele:

- Durere la locul injectării, provocată de produsul administrat sau de ac (se utilizează din ce în ce mai mult ace care lasă o înţepătură aproape nedureroasă sau pistolete cu aer sub presiune, indolore).
- Dificultate de a repeta injecţia în orice loc, numărul de puncte de injecţie fiind limitat.
- Selectarea de substanţe neiritante, netoxice, mai ales medicamente lichide cu viscozitate mică (suspensiile nu pot fi administrate decât pe cale i.m.).
- Durata de acţiune în general scurtă (pentru calea i.v.), dar şi prelungită până la mai multe luni (administrare s.c.).
- Utilizarea numai de forme sterile.

Pe aceste căi se administrează forme sterile:

– ***lichide:*** soluţii, suspensii, emulsii;

– ***solide:*** pulberi liofilizate, comprimate pentru soluţii injectabile, implante etc.

3.3.3. *Căile transmucozale*

Mucoasele sunt ţesuturi care limitează unele cavităţi ale organismului, deschise spre exterior şi sunt constituite din câteva straturi de celule; ele sunt foarte bogat vascularizate, ceea ce permite substanţelor capabile să le traverseze să fie vehiculate de sânge, până la organul ţintă. În acelaşi timp, aceste mucoase sunt ţesuturi sensibile şi fragile, uşor iritabile.

Aceste căi reprezintă astăzi o metodă la alegere pentru administrarea substanţei medicamentoase. Ea permite fie administrarea directă pe mucoasa de tratat (nas, ureche, ochi), fie absorbţia substanţei prin pereţii mucoaselor, ceea ce conduce la exercitarea unei acţiuni generale sau pe

• Forma farmaceutică administrată şi marea diversitate a acestora, în funcţie de care poate diferi debutul acţiunii terapeutice.

• Ora de administrare a medicamentului (dimineaţa sau seara: cronobiologia).

• Prezenţa sau nu a alimentelor în tractul gastro-intestinal, administrare: „à jeun" (fr. = pe nemâncate), înainte, în timpul sau încă, după masă.

Toate acestea explică de ce absorbţia unor substanţe medicamentoase este neregulată, pentru ele este necesară determinarea biodisponibilităţii.

Pe această cale se administrează numeroase forme farmaceutice:

– ***lichide:*** soluţii, siropuri, suspensii, emulsii, ceaiuri medicinale.

– ***solide:*** comprimate, capsule, granulate, drajeuri etc.

3.3.2. *Căile parenterale*

Pentru administrarea unui medicament în afara tubului digestiv (gr. ***para*** = alături; ***enteron*** = intestin) se utilizează termenul de parenteral, care înseamnă administrarea injectabilă sau transcutanată, prin efracţie prin piele, de penetrare a medicamentului.

Pentru a realiza o astfel de administrare, pielea trebuie perforată cu un instrument particular: un ac de injecţie, prin care medicamentul este injectat în interiorul corpului, cu ajutorul unei seringi.

În terapie, calea parenterală poate fi utilizată pentru administrarea medicamentelor în diferite locuri ale organismului; deosebim astfel mai multe căi parenterale:

a) ***Căile intravasculare,*** din care fac parte: calea intravenoasă (i.v.) pentru administrarea în venă şi calea intraarterială (i.a.) pentru administrarea în arteră.

b) ***Calea intramusculară*** (i.m.) pentru administrare în ţesutul muscular profund.

c) ***Căile subcutanate:*** calea intradermică (i.d.) pentru administrarea imediat sub suprafaţa pielii, la limita dintre epiderm şi derm; calea subcutanată (s.c.) pentru administrarea sub piele, în ţesutul conjunctiv (numită şi cale hipodermică); este calea cea mai folosită şi este mai profundă decât calea intradermică.

d) ***Căile intraspinală şi intratecală:*** pentru o acţiune la nivelul meningelui sau axului cerebro-spinal se efectuează o injectare directă în spaţiul spinal subarahnoidian. După nivelul de injectare se disting:

• ***Calea intrarahidiană (i.r.):*** permite injectarea în spaţiul situat între măduva spinării şi coloana vertebrală.

• ***Calea intraduralã*** sau ***epiduralã:*** permite injectarea în spaţiul epidural (peridural).

• ***Calea subarahnoidianã*** (intraspinală sau intratecală): permite injectarea în spaţiul subarahnoidian.

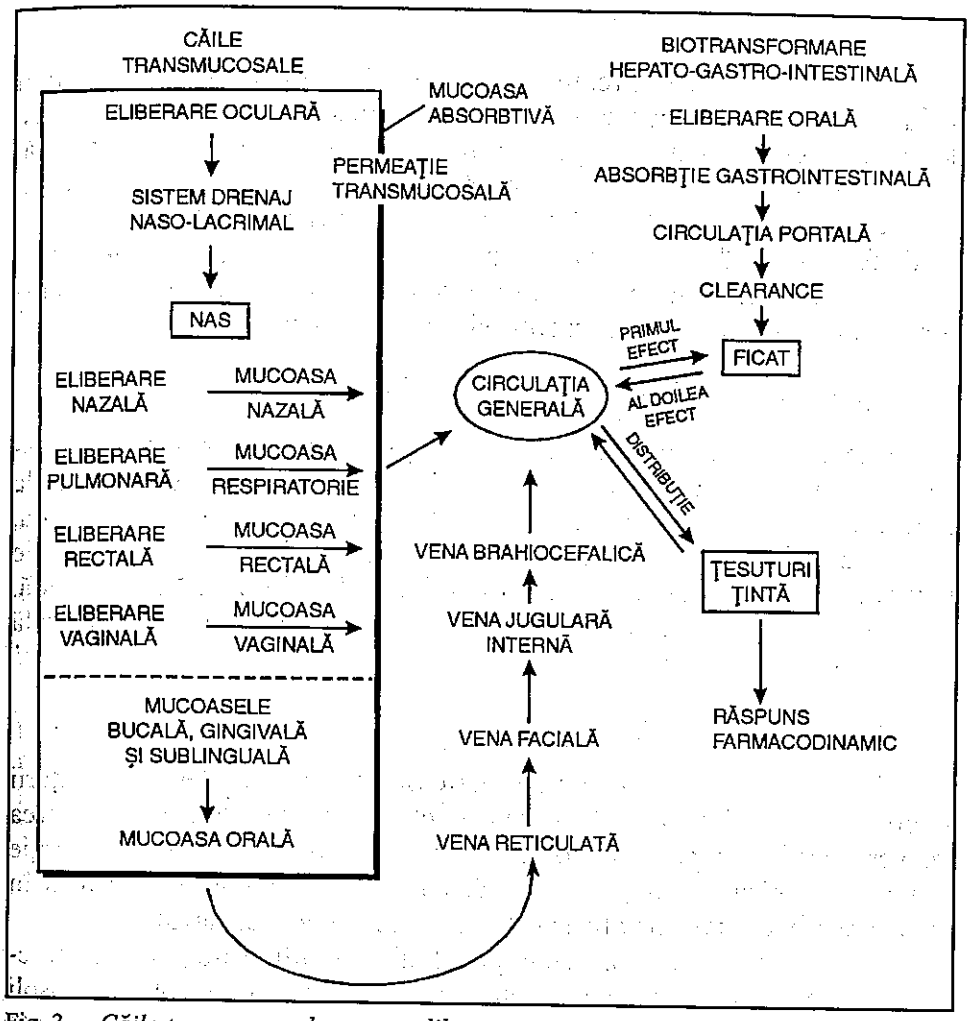


Fig. 3. – *Căile transmucosale pentru eliberarea sistemică a agenţilor terapeutici, care evită clearance-ul hepatic „first pass", asociate cu administrarea orală. Calea venoasă implică eliberarea sistemică a agenţilor terapeutici ca urmare a permeaţiei transcutanate prin mucoasa orală* (după Chien, Y. W. – 1995).

sanguin, fie trecând prin ficat, fie evitându-l. Din punct de vedere terapeutic, calea rectală este adesea utilizată pentru administrarea medicamentelor cu miros şi gust dezagreabil, în caz de greaţă, vomismente, în pediatrie mai ales şi încă pentru a evita intoleranţa gastrică.

În acelaşi timp calea rectală impune o serie de precauţii, cum ar fi aceea de a realiza o aplicare într-un rect total vid, altfel absorbţia substanţelor este incompletă.

Forme farmaceutice: spălături, supozitoare, microclisme, capsule rectale, unguente, aerosoli, sisteme terapeutice.

un organ diferit şi, pe de altă parte, o activitate mai îndepărtată de locul de administrare (calea perlinguală, rectală).

Dacă preparatele sunt considerate ca destinate uzului extern, ele pot da loc la o absorbţie suficientă pentru o acţiune generală (sistemică), uneori toxică. Este periculos să se considere căile mucoaselor numai pentru administrare locală. De asemenea, este totdeauna importantă existenţa unor eventuale leziuni locale, care permit o absorbţie generală rapidă (calea vaginală, uretrală).

3.3.4. *Căile mucoaselor buco-faringiene*

Acestea fac parte din calea digestivă, împreună cu calea gastro-intestinală şi calea rectală. Deşi prescrierea unui medicament ***per os*** desemnează în general ingestia unui medicament, pentru a realiza o absorbţie gastrointestinală, gura neservind decât de tranzit, absorbţia la nivelul mucoaselor (în particular la nivelul mucoasei sublinguale) este frecvent exploatată pentru unele medicamente. Se deosebesc:

- ***Calea sublinguală*** numită şi ***cale perlinguală,*** pe care se realizează administrarea unor medicamente în cavitatea plasată sub limbă. Medicamentul este adus în microcirculaţia mucosală, spre organul ţintă, nemaisuferind efectul primului pasaj, evitându-se astfel degradarea lui, ceea ce constituie avantajul acestei căi. În acelaşi timp gustul neplăcut al unor substanţe poate fi un obstacol în administrarea pe această cale, ca şi durata de staţionare (uneori lungă). Forme utilizate: soluţii, comprimate retard (nitroglicerină), granule şi globule homeopatice.
- ***Calea bucofaringiană*** este indicată numai pentru acţiunea locală: spălarea gurii şi a gâtului sau pentru badijonare în cazul unor infecţii microbiene. Forme farmaceutice: gargarisme, soluţii comprimate.
- ***Calea gingivală,*** indicată numai pentru acţiunea locală este destinată aplicării de preparate vâscoase (pe bază de glicerină). Forme farmaceutice: colutorii, comprimate.
- ***Calea buco-dentară*** este utilizată atât pentru acţiunea locală, cât şi pentru cea sistemică, în tratamentul modern al infecţiilor stomatologice. Preparatele sunt aplicate direct în alveola dentară, bogat vascularizată. Forme farmaceutice: soluţii, geluri, unguente, pudre, microcomprimate, alveoconuri.

3.3.5. *Calea rectală*

Cavitatea rectală este frecventă pentru o acţiune locală, mecanică sau topică, dar şi pentru o acţiune generală; ea este partea terminală a tubului digestiv; este puternic vascularizată de trei grupe de vene hemoroidale, care pot aduce substanţa medicamentoasă în torentul

Forme farmaceutice: colire, unguente, inserte, minipompe, latexuri etc.

3.3.10. *Calea auriculară*

Mucoasa otică este destinată administrării de medicamente în ureche, în vederea unei acțiuni locale. Se utilizează soluții vâscoase, pe bază de glicerină, propilenglicol sau forme solide: pudre, otoconuri.

3.3.11. *Calea pulmonară*

Este destinată administrării medicamentelor în tractul pulmonar, prin calea nazală, fosele nazale, faringe, laringe, trahee, bronhii şi bronhiole, până la alveolele pulmonare. Cu toate că mucoasa pulmonară este considerată o cale de administrare tradițională de uz extern, ea permite absorbția substanțelor prin alveolele pulmonare. Se indică pentru substanțele administrate în doze reduse, care au timpul de acțiune scurt (bronhodilatatoarele beta-adrenergice, utilizate în astm bronşic).

Administrarea de medicamente este realizată cu dispozitive speciale, permițând generarea de particule numite aerosoli, al căror diametru condiționează traiectul şi nivelul de penetrație în tractul pulmonar. Dacă particulele sunt suficient de fine pentru a ajunge în alveolele pulmonare, medicamentul poate să-şi exercite acțiunea fie local, fie general, după traversarea membranei alveolare şi trecerea în sânge. Astfel, unele substanțe administrate pe cale pulmonară pot prezenta o acțiune identică cu aceea obținută după administrarea pe cale intravenoasă.

Forme farmaceutice: inhalații, pulverizații, aerosoli, spray-uri.

3.3.12. *Calea cutanată*

Considerată tot ca o cale de aplicare externă, topică, locală, calea cutanată, utilizată din cele mai vechi timpuri, nu este în general indicată decât pentru o acțiune tisulară, de suprafață, sau o acțiune la nivelul dermului, după penetrare, în afecțiunile dermice.

Medicamentul este plasat pe piele în vederea unei acțiuni locale sau pentru o acțiune generală, după o penetrare, fără efracție, prin diferitele straturi celulare ale barierei cutanate.

Interesul pentru o activitate sistemică este fondat pe posibilitatea de a evita efectul primului pasaj hepatic cât şi al unui efect rezervor de acumulare a medicamentului la nivelul pielii. Astfel sunt formele adaptate la penetrația transcutanată numite sisteme terapeutice transdermice.

În general, pielea este considerată ca fiind puțin permeabilă, dar s-a demonstrat trecerea în organism a diverselor substanțe aplicate pe piele. Acest transfer se efectuează fie prin intermediul foliculilor piloşi (substanța se dizolvă în sebum şi difuzează spre vasele capilare ale

3.3.6. *Calea vaginală*

Cavitatea vaginală prezintă o permeabilitate pentru absorbție mai mică decât a altor mucoase. Este frecvent folosită pentru administrarea de medicamente direct în vagin și realizează în general o acțiune locală, dar în același timp ea asă să treacă substanța prin pereții mucoasei, producând o acțiune sistemică și uneori chiar toxică, neașteptată, provocând efecte secundare importante, în cazul unor eventuale leziuni locale.

Forme farmaceutice: spălături, ovule, comprimate, capsule gelatinoase, unguente tip L/H, aerosoli, sisteme terapeutice.

3.3.7. *Calea uretrală*

Canalul uretral actualmente nu este practic utilizat pentru administrarea medicamentelor, dar se mai pot folosi unele forme: soluții sterile pentru instilații, hidrogeluri cu polimeri vâscoși pentru anestezie locală, nu se mai utilizează bujiurile sau creioanele uretrale; se ține seama de eventualele leziuni locale, care ar permite o absorbție generală, rapidă.

În cazul unor infecții uretrale se preferă administrarea pe cale orală sau parenterală.

3.3.8. *Calea nazală*

Mucoasa nazală, utilizată de foarte mult timp, este destinată tratării afecțiunilor sferei nazale, deci pentru acțiune locală. Datorită unei prea frecvente utilizări a preparatelor, există pericolul de a da loc la o absorbție suficientă pentru o reacție generală, cu efecte secundare, mai ales în cazul unor eventuale iritații sau leziuni ale mucoasei nazale.

Pentru a remedia imprecizia posologiei nebulizorilor utilizați frecvent în tratamentul actual al afecțiunilor nazale, au fost dezvoltați aerosoli eliberați în doze unitare. De asemenea, calea nazală este actualmente studiată pentru absorbția hormonilor polipeptidici hipofizari (hormonul antidiuretic) sau a polipeptidelor neabsorbabile pe cale orală (insulină).

Forme farmaceutice: erine, spray-uri, unguente, pudre.

3.3.9. *Calea oftalmică*

Mucoasa oftalmică, respectiv calea oculară este de asemenea utilizată din antichitate pentru administrarea de medicamente la nivelul ochiului, în sacul conjunctival; deci pentru o acțiune locală. Dar, la fel ca și calea nazală, calea oftalmică poate da loc la o acțiune generală. Și în acest caz se va ține seama de eventualele iritații sau leziuni ale mucoasei, cât și de faptul că ochiul este organul cel mai sensibil și fragil, ceea ce impune utilizarea de medicamente perfect controlate și sterile.

În funcție de aceste trei categorii, medicamentele au fost repartizate în cinci niveluri:

– ***Nivelul I:*** formațiunea anatomică (codificare cu majuscule latine) – 14 grupe notate cu A, B, C, D, G, H, J, L, M, N, P, R, S, V.
– ***Nivelul II:*** grupa terapeutică (codificare cu cifre arabe.
– ***Nivelul III:*** subgrupa terapeutică (codificare cu majuscule latine).
– ***Nivelul IV:*** clasa chimică (codificare cu majuscule latine).
– ***Nivelul V:*** subclasa chimică (codificare cu cifre arabe).

Cele 14 grupe de la nivelul I cuprind medicamentele pentru:

A. ***Tractul digestiv şi metabolism:***

- Produse pentru cavitatea bucală.
- Antiacide, antiulceroase, antiflatulente.
- Antispastice, anticolinergice şi stimulente peristaltice.
- Antiemetice.
- Terapia veziculei biliare şi a ficatului.
- Laxative.
- Antidiareice, antiinflamatorii, antiinfecțioase intestinale.
- Medicația obezității.
- Alte produse inclusiv enzime digestive.
- Terapia antidiabetică.
- Vitamine.
- Substanțe minerale.
- Tonice.
- Anabolice sistemice.

B. ***Sânge şi organe hematopoetice:***

- Anticoagulante.
- Antihemoragice.
- Antianemice.
- Hipolipemiante.
- Substituenți de plasmă şi soluții perfuzabile.
- Alte preparate hematologice.

C. ***Sistemul cardiovascular:***

- Terapia cordului.
- Antihipertensive.
- Diuretice.
- Vasodilatatoare periferice.
- Vasoprotectoare.
- Betablocanți.

D. ***Preparate dermatologice:***

- Antifungice de uz dermatologic.
- Emoliente şi protectoare.

dermului), fie prin intermediul unei dizolvări în lichidele protidolipidice care constituie celulele epidermului şi dermului: aceasta este penetraţia percutanată.

Calea cutanată oferă avantajele: medicamentele sunt aplicate direct la locul unde ele trebuie să acţioneze, în cazul unei acţiuni locale, sau unde zona de absorbţie este facilă pentru o acţiune generală (pielea din spatele urechii).

Ca inconveniente, pielea sănătoasă prezintă o permeabilitate selectivă, dar dacă ea este bolnavă sau lezată, inflamată, permeabilitatea sa este puternic crescută şi unele substanţe care nu o traversează în mod normal sunt absorbite şi provoacă reacţii secundare, toxice.

Forme farmaceutice: soluţii, suspensii, linimente, sisteme adezive cutanate, emulsii, sisteme terapeutice transdermice, aerosoli, pudre.

Principalele căi de administrare evocate justifică multiplele şi variatele forme farmaceutice adaptate, care pot avea o acţiune locală sau sistemică.

Această diferenţă de destinaţie este concretizată şi printr-o diferenţă de prezentare a medicamentului.

3.4. **Specificitatea acţiunii terapeutice**

1. ***Medicamente specifice:*** forme farmaceutice care se adresează unui anumit fenomen şi care sunt eficace în acel fenomen; exemple: chimioterapicele, digitalicele etc.

2. ***Medicamente nespecifice:*** forme farmaceutice care se adresează unor mecanisme generale de acţiune, ce pot interveni în mai multe entităţi morbide, fără a avea specificitate pentru un agent patogen sau un fenomen; Exemple: medicamentele care acţionează asupra sistemului nervos ş.a.

3.5. **Sistemul A.T.C.**

Sistemul A.T.C. (anatomic-terapeutic-chimic) recomandat de W.H.O. Collaborating Centre Statistics Methodology şi Nord Council on Medicine (în Nomenclatorul de medicamente şi produse biologice de uz uman).

Principiul de ordonare în cadrul acestui sistem are în vedere următoarele criterii:

- Locul de acţiune a medicamentului (Anatomic).
- Tipul de acţiune a medicamentului (Terapeutic).
- Identitatea chimică a medicamentului (Chimic).

- Antiparkinsoniene.
- Psiholeptice.
- Psihoanaleptice.
- Alte preparate.

P. ***Produse antiparazitare:***

- Preparate antiprotozoare.
- Preparate antihelmintice.
- Ectoparaziticide (inclusiv scabicide).

R. ***Aparatul respirator:***

- Preparate nazale.
- Preparate pentru zona oro-faringiană.
- Antiastmatice.
- Preparate pentru tratamentul tusei.
- Antihistaminice de uz sistemic.
- Alte preparate pentru tratamentul aparatului respirator.

S. ***Organe senzitive:***

- Produse oftalmologice.
- Preparate pentru ureche.

V. ***Varia:***

- Alte produse: pentru tratamentul alcoolismului, antidot, chelatori de fier.
- Produse pentru diagnostic.
- Dietetice.
- Preparate nutritive.
- Produse fără acțiune terapeutică.

În ***Agenda medicală,*** produsele farmaceutice sunt clasificate în 29 grupe după criteriul aparat anatomic – grupe terapeutice, iar în ***Formularul farmaceutic,*** produsele sunt prezentate în două grupe: medicația generală și medicația aparatelor și a țesuturilor.

3.6. Locul de acțiune și eliberare a substanței

Medicamente cu acțiune locală sau topică. Sunt forme farmaceutice cu eliberare convențională (clasice) definite numai prin conținutul de substanță medicamentoasă și concepute pentru o acțiune la nivelul locului de aplicare:

- Calea cutanată (piele) – când realizează o acțiune dermică.
- Căile mucoaselor.
- Calea orală.

- Preparate pentru tratamentul rănilor şi ulcerelor.
- Antipruriginoase, antihistaminice şi anestezice de uz local.
- Antipsoriazice.
- Antibiotice şi chimioterapice de uz dermatologic.
- Corticosteroizi de uz dermatologic.
- Antiseptice şi dezinfectante.
- Preparate antiacneice.
- Alte preparate.

G. ***Aparatul genito-urinar şi hormonii sexuali:***

- Antiinfecţioase şi antiseptice ginecologice.
- Alte preparate ginecologice.
- Hormoni sexuali şi modulatorii sistemului genital.
- Medicaţia aparatului urinar.

H. ***Preparate hormonale sistemice*** (exclusiv hormoni sexuali):

- Hormoni hipofizari şi hipotalamici.
- Corticosteroizi de uz sistemic.
- Terapia tiroidei.
- Preparate pentru homeostazia calciului.

J. ***Antiinfecţioase de uz sistemic:***

- Antibiotice.
- Antimicotice.
- Antimicobacteriacee.
- Antivirale de uz sistemic.
- Vaccinuri.

L. ***Antiinfecţioase şi imunomodulatoare:***

- Citostatice.
- Terapia endocrină.
- Imunomodulatori.
- Imunosupresoare.

M. ***Sistemul musculo-scheletic:***

- Preparate antiinflamatorii şi antireumatice.
- Preparate topice pentru leziuni şi algii musculare.
- Miorelaxante.
- Antigutoase.

N. ***Sistemul nervos:***

- Anestezice.
- Analgezice.
- Antiepileptice.

decât aceea a unei forme cu eliberare convențională destinată aceleiași căi de administrare.

Viteza de dizolvare sau de difuziune a unei substanțe dintr-o astfel de formă, în condiții experimentale determinate, trebuie să fie inferioară aceleia dintr-o formă farmaceutică cu eliberare convențională.

Pe planul disponibilității fiziologice, o formă cu eliberare încetinită are ca obiectiv prelungirea duratei de absorbție a substanței medicamentoase.

În general, un astfel de medicament conține o cantitate de substanță medicamentoasă superioară aceleia dintr-o formă convențională și este conceput pentru a prelungi durata de acțiune, prin modificarea frecvenței de administrare și, eventual, de a reduce efectele secundare (nedorite).

Medicamentele cu eliberare încetinită pot include următoarele trei forme:

- Medicamente cu eliberare repetată.
- Medicamente cu eliberare controlată.
- Medicamente depôt.

a) **Medicamente cu eliberare repetată (susținută).** Pentru calea orală, aceste preparate cu eliberare încetinită se prezintă în general sub formă de comprimate sau capsule. Formele farmaceutice conțin mai multe doze de substanță medicamentoasă, o doză de atac și o doză de întreținere, care se eliberează eșalonat. Se pot obține prin trei procedee:

– divizarea dozei unitare totale în fracțiuni, care eliberează substanța activă la diferite intervale de timp. Exemple: comprimate cu nuclee duble, lenterule, spansule, microgranule etc.;

– prin reținerea dozei unitare totale în interiorul unui sistem controlant, nu al timpului, ci al vitezei de eliberare. Exemplu: comprimate cu matriță;

– combinarea celor două procedee.

Eliberarea substanței active poate fi funcție de:

- Factori extrinseci: pH, enzime.
- Factori intrinseci: substanțe auxiliare, procedee tehnologice care permit un anumit tip de eliberare.

b) **Medicamente cu eliberare controlată.** Aceste forme sunt numite și ***sisteme terapeutice cu eliberare controlată*** sau ***dispozitive de medicamente cu eliberare (cedare) controlată.***

Procesul de eliberare are la bază fenomene fizice. El este constant, calculat anterior și asigură un nivel plasmatic constant. Pentru a menține constantă concentrația substanței active în domeniul terapeutic, este necesară eliberarea sa din forma farmaceutică și pătrunderea în organism cu o viteză constantă.

Exemple: soluții, emulsii, suspensii de uz extern, suspensii de uz intern (antiacide), colire, erine, unguente, supozitoare, comprimate perlinguale etc.

Medicamente cu acțiune generală sau sistemică. Se clasifică în trei mari grupe:

- Medicamente cu eliberare convențională.
- Medicamente cu eliberare modificată.
- Medicamente cu eliberare la țintă.

Medicamente cu eliberare convențională (clasice). Sunt forme farmaceutice definite numai prin conținutul de substanță medicamentoasă; eliberarea substanței nu este modificată voluntar și se efectuează după o cinetică corespunzătoare normelor teoretice ale formei farmaceutice; ea depinde esențial de proprietățile fizico-chimice ale substanței.

Efectul terapeutic al acestor forme farmaceutice nu este constant, ci este determinat de fluctuațiile mari ale nivelelor sanguine ale medicamentului în organism.

Exemple: soluții de uz intern, suspensii și emulsii de uz oral, comprimate, soluții injectabile apoase, pulberi, drajeuri, capsule etc.

Eliberarea substanței este foarte rapidă la soluțiile injectabile i.v. și i.a. sau rapidă la celelalte forme lichide și în câteva minute la formele solide.

Medicamente cu eliberare modificată. Forme farmaceutice la care viteza de eliberare a substanței este modificată voit și este legată de formulare. Aceste forme farmaceutice cuprind:

- Medicamente cu eliberare accelerată.
- Medicamente cu eliberare încetinită.
- Medicamente cu eliberare amânată.

1. **Medicamente cu eliberare accelerată.** Sunt forme farmaceutice a căror viteză de eliberare a substanței medicamentoase este mai rapidă decât a unei forme cu eliberare convențională, destinată aceleiași căi de administrare. Viteza de dizolvare sau de difuziune a substanței dintr-o formă cu eliberare accelerată, în condiții experimentale determinate, trebuie să fie superioară aceleia dintr-o formă cu eliberare convențională.

Pe planul biodisponibilității, o formă cu eliberare accelerată are ca obiectiv o viteză de absorbție superioară față de formele convenționale.

În general, aceste preparate sunt destinate a fi administrate după aducerea lor în soluție și conțin substanțe auxiliare adaptate la acest uz.

Exemple: comprimate și granulate efervescente, comprimate liofilizate (Lyoc-uri).

2. **Medicamente cu eliberare încetinită.** Sunt forme farmaceutice a căror viteză de eliberare a substanței medicamentoase este mai lentă

(Gastrointestinal Therapeutic System), minipompe osmotice, oftalmice, perfuzoare, comprimate flotante, comprimate bioadezive etc.

- ***Sisteme controlate magnetic:*** implante.
- ***Sisteme cu gaz propulsor:*** pompe oftalmice.

c) **Medicamente depôt.** Sunt forme cu eliberare încetinită concepute pentru căile parenterale: i.m., i.v., i.a. sau s.c.

Modificările de eliberare, în raport cu o formă farmaceutică convențională, sunt cel mai adesea realizate în scopul încetinirii eliberării substanței medicamentoase.

Denumirea de forme farmaceutice depôt este rezervată pentru medicamentele cu acțiune prelungită administrate pe căile parenterale, deoarece în acest caz se creează un depozit de medicament, de exemplu în mușchi, subcutanat, în articulații etc. Exemple: soluții injectabile apoase cu viscozifianți, emulsii injectabile, soluții injectabile și suspensii uleioase, implante, latexuri.

Se deosebesc două tipuri:

– ***Forme depôt cu timp îndelungat,*** la care acțiunea prelungită se realizează sub influența biotransformării sau prin încetinirea eliminării substanței medicamentoase, având o structură chimică adecvată.

– ***Forme depôt cu eliberare controlată,*** în care eliberarea prelungită a substanței are loc după o cinetică stabilită anterior, reproductibilă; acestea intră în grupa sistemelor terapeutice cu cedare controlată (pompe implantabile, sisteme perfuzoare, pompe cu cedare intermitentă).

3. **Medicamente cu eliberare amânată (prelungită sau retard).** Sunt forme farmaceutice a căror eliberare în organism este retardată datorită unui mod de fabricare adecvat și sunt destinate mai ales administrării pe cale orală. Aceste medicamente conțin doza de substanță medicamentoasă într-o formă farmaceutică rezistentă la acțiunea sucului gastric. În condiții experimentale determinate (de ex. sub influența pH-ului) o formă de eliberare prelungită conduce la o formă farmaceutică cu eliberare convențională.

Scopul realizării acestor preparate este, în general, fie de a elibera substanța medicamentoasă la un nivel determinat în organism, fie de a evita o interacțiune între substanța activă și țesuturile căii de administrare.

Cele mai multe medicamente au fost dezvoltate pentru calea enterală (orală) și sunt preparate la care eliberarea substanței active este retardată în tractusul gastrointestinal, datorită unei acoperiri speciale, care trebuie să se distrugă prin dizolvare, hidroliză, enzimatic etc.

Exemple: comprimate sau capsule gastrorezistente (enterosoluble), mai nou comprimate cu eliberare colonică (la nivelul colonului).

Procedee asemănătoare pot fi utilizate pentru realizarea de forme retard care se pot administra și pe alte căi.

Medicamente cu eliberare la țintă, sinonim ***sisteme medicamentoase de transport și cedare la țintă, sisteme vectorizate*** sau

Reamintim că un sistem terapeutic cu cedare controlată este un dispozitiv ce conține substanța activă sau o formă farmaceutică dozată, care asigură un control precis al eliberării substanței, privind viteza și durata de cedare, într-un anumit loc al organismului. El asigură deci o ***eliberare programată*** a substanței active, cu o anumită viteză, pentru a determina efectul terapeutic necesar, reducând la minimum intervenția pacientului.

Posologia acestor forme noi este foarte redusă în raport cu un tratament convențional, dar acoperă cu regularitate eliberarea substanței, ceea ce permite un răspuns farmacologic continuu (fără întrerupere în timpul nopții, ca în cazul medicamentelor clasice), reducând totodată efectele secundare.

Sistemele terapeutice sunt altfel concepute decât formele farmaceutice clasice. Elementele componente ale unui sistem terapeutic cu cedare controlată sunt reunite într-un element suport, sub forma unui înveliș exterior; acest element suport leagă sistemul terapeutic de locul de aplicare.

Elementul de control al eliberării substanței și orificiul de eliberare pot forma o unitate.

Construcția acestui sistem garantează, sub formă de program terapeutic, eliberarea continuă a substanței, în cantități determinate în prealabil, cu o anumită viteză, într-un interval de timp prestabilit. Eliberarea substanței urmează o cinetică de ordinul zero.

Ca sursă de energie se utilizează procese de difuziune, osmoză, dizolvare, energie mecanică sau câmpul magnetic. Dintr-un astfel de dispozitiv, eliberarea substanței este un fenomen complex, care depinde de:

- Proprietățile fizico-chimice ale substanței active.
- Factorii biologici.
- Natura suportului în care este inclusă substanța (polimeri hidrofobi, hidrofili, biodegradabili sau bioerodabili etc.).

P. Buri (1986) clasifică sistemele de eliberare controlată astfel:

- ***Sisteme controlate prin difuziune:***

– sisteme rezervor (sau cu membrană). Exemple: sisteme terapeutice oculare, sisteme terapeutice intrauterine, sisteme terapeutice transdermice (S.T.T.);

– sisteme matriceale sau monolitice. Exemple: comprimate cu matriță, comprimate cu straturi multiple, implante, inserte;

- ***Sisteme controlate chimic:*** biodegradabile și bioerodabile. Exemple: sisteme oftalmice, bioadezive, implante, inserte, contraceptive vaginale etc.
- ***Sisteme activate de solvent:*** de presiune osmotică sau de gonflare. Exemple: comprimate OROS (Oral Osmotic System), G.I.T.S.

Diametrul lor este foarte mic, un micrometru sau sub, ceea ce permite să fie captați de celulele vii.

Ei pot vehicula substanțe hidrofile în cavități și lipofile la nivelul lanțurilor lipofile, la periferie.

Se utilizează în terapie, pentru a include macromolecule ca acizii nucleici sau alte substanțe, pentru a obține o eliberare latentă, în circulație, lipozomii fiind vectori de medicamente, intracelulari.

Se mai numesc vezicule lamelare sau vezicale fosfolipidice.

3) **Vectori medicamentoși de a treia generație.** Aceștia sunt vectori coloidali (de a doua generație) pilotați de anticorpi monoclonali, capabili să recunoască ținta vizată. Se prezintă sub formă de vectori veziculari (lipozomi, nanocapsule) sau particule (nanosfere), cuplați cu anticorpi monoclonali.

3.7. Produse parafarmaceutice

Tot în farmacie se pot elibera și ne-medicamente cunoscute ca **produse parafarmaceutice,** care se clasifică în patru grupe:

3.7.1. *Produse de parfumerie, înfrumusețare și igienă corporală*

- Loțiuni și tonice, produse pentru ochi, produse solare.
- Produse pentru unghii (lacuri), pudre, farduri.
- Produse de masaj și tonifiante.
- Produse de igienă, săpun, șampoane, produse pentru baie.
- Ape de colonie, de toaletă, lapte cosmetic.
- Dentifrice, depilatoare, deodorante corporale.
- Fixative, dezinfectante, produse pentru igiena femeii.
- Batiste, șervețele simple sau impregnate.
- Obiecte și articole de igienă pentru nou-născuți.

3.7.2. *Produse dietetice, produse alimentare destinate copiilor și bătrânilor*

- Produse de slăbire și regim dietetic, băuturi, prăjituri, ciocolate dietetice.
- Plante medicinale.
- Lapte (praf sau concentrat).
- Ape minerale și produse derivate.

3.7.3. *Accesorii*

- Articole și accesorii utilizate în tratamentul medical sau pentru administrarea de medicamente.

transporturi de medicamente. Forme farmaceutice ultradispersate (ultramicroeterogene) realizate prin asocierea substanței medicamentoase cu substanțe de natură variabilă (numite vectori, transportori sau cărăuși – lb. engl. ***carrier***) cu o afinitate particulară pentru transportul în organism al substanțelor medicamentoase (sau al enzimelor) spre țesuturi sau celule țintă, modulând singure absorbția.

P. Buri le clasifică în trei grupe:

1) **Vectori medicamentoşi de prima generație** (vectori de tip microparticular, microgranule, sferoizi medicamentoşi): au mărimea relativ crescută (sub 1 mm): 100–800 μm; după structura lor pot fi:

• ***Microsfere,*** sinonim micropelete, sisteme „pline", solide de formă sferică. Sunt sisteme microporoase, matriceale, constituite dintr-un material suport, în care sunt dizolvate sau dispersate substanțele medicamentoase şi eventual auxiliare (polimeri naturali), destinate administrării i.v., în scop diagnostic sau ca agenți antitumorali; în timp conținutul de substanță activă scade.

• ***Microcapsule,*** sisteme „goale", de formă sferică, având un înveliş format din mai mulți polimeri, cu grosime variabilă, obținute prin procedee de microîncapsulare. Conținutul solid sau semisolid este format din una sau mai multe substanțe active, cu sau fără substanțe auxiliare (înveliş polimeric). În general, sunt concepute pentru chimioembolizare şi eliberează treptat substanța activă, direct în tumoarea vizată. Pot fi utilizate şi la fabricarea altor forme farmaceutice, de ex. comprimate etc.

2) **Vectori medicamentoşi de a doua generație,** numiți şi vectori coloidali pasivi; au o mărime inferioară unui micrometru: 50–3.500 nm. După structura lor sunt:

• ***Nanosfere,*** sinonim nanopelete, sisteme sferice „pline", solide, de tip matriceal, cu aspectul unei rețele polimerice sau proteice, în care se află dispersată substanța activă. Au dimensiunile cuprinse între 50–500 nm şi sunt obținute prin procedee de polimerizare sau coacervare. Sunt vectori medicamentoşi care se administrează i.v., intracavitar sau interstițial.

• ***Nanocapsule:*** sunt vezicule sferice, obținute prin procedee de încapsulare a substanței active prin polimerizare micelară. Se prezintă sub formă de cavități lipofile, acoperite de o membrană polimerică. Au dimensiuni cuprinse între 50–300 nm şi sunt utilizate pentru administrarea parenterală (calea intravasculară – pentru citostatice mai ales), dar şi pe alte căi.

• ***Lipozomi:*** sunt forme lichide submicronice, de tip vezicular, sferice; centrul lor este ocupat de o cavitate apoasă şi au un înveliş constituit dintr-un număr variabil de straturi bimoleculare, pe bază de fosfolipide (cu structură asemănătoare membranelor biologice).

4.1. Substanțe medicamentoase

Substanțele medicamentoase, sinonime ***substanțe active, principii active,*** sunt materii prime farmaceutice de origine vegetală, minerală, animală, microbiologică de semisinteză sau de sinteză, dotate cu proprietăți preventive, de diagnostic sau curative față de maladiile umane sau animale, utilizate pentru prepararea de medicamente, ca forme farmaceutice, cu ajutorul substanțelor auxiliare, de cele mai multe ori, și al materialelor de condiționare. Exemple de substanțe medicamentoase unitare: acidul acetilsalicilic, bromura de sodiu, clorhidratul de papaverină, fenobarbitalul, codeina, cofeina etc.

Denumirea de ***principiu activ*** (fr. ***principe actif***) este mult utilizată. Ca termen general, sinonim cu substanță activă, substanță medicamentoasă, înțelegându-se o materie primă chimică, minerală sau biologică, conținută într-o formă farmaceutică, responsabilă de o acțiune terapeutică. Acest termen poate defini și un grup de substanțe active, denumit ***fitocomplex,*** existent într-un produs vegetal, care prezintă o acțiune terapeutică specifică. Exemple: alcaloizii din opiu, glicozidele cardiotonice din digitala, alcaloizii din frunzele de mătrăgună etc. Ele sunt amestecuri naturale de substanțe active, pe lângă care se găsesc și o serie de substanțe balast.

Termenul de ***drog*** (oland. ***droag*** = a usca sau engl. ***drug*** = medicament) desemna un produs vegetal sau o materie primă vegetală, ce reprezintă planta sau partea de plantă medicinală, recoltată și uscată, mai rar în stare proaspătă, care se utilizează pentru prepararea de medicamente, prin operații de mărunțire, pulverizare, extracție, comprimare etc. Exemple: florile de tei, opiul, rădăcina de ipeca, frunzele de mentă etc.

În accepțiunea veche a denumirii, droguri erau considerate toate produsele naturale, brute sau prelucrate, de proveniență mai ales vegetală, dar și animală sau minerală, care erau oficializate de farmacopee. Astăzi termenul de drog, în limbaj farmaceutic este rezervat exclusiv drogurilor propriu-zise. În limbajul curent internațional, drog este sinonim cu stupefiant. Dar termenul definește în limba engleză și un produs medicamentos (engl. ***drug product***), o formă farmaceutică dozată, formă farmaceutică finită.

Un alt termen este cel de ***prodrug*** (engl. ***prodrug*** = promedicament), sinonim ***precursor medicamentos,*** substanță biologic inactivă, rezultată prin modificarea structurii chimice a substanței medicamentoase (vitamine, hormoni etc.), a cărei activitate biologică are loc „in vivo", prin hidroliză, de exemplu, pe cale enzimatică sau neenzimatică.

Substanțele medicamentoase utilizate în terapeutică sunt foarte numeroase și ele prezintă caracteristici fizice și chimice bine definite și o acțiune farmacologică testată prin studii experiementale (de biodisponibilitate).

• Articole şi aparate tehnico-medicale, de ortopedie, gimnastică şi acustică medicală, seringi etc.

• Articole şi aparate pentru tehnica dentară, proteze dentare etc.

3.7.4. ***Produse de uz domestic şi rural***

• Produse fitofarmaceutice (pentru combaterea dăunătorilor plantelor).

• Produse de uz veterinar.

• Produse pentru dezinsectizare (insecticide), dezinfecţie (dezinfectante şi antiparazitare) şi deratizare (rodenticide).

• Produse chimice destinate uzului neterapeutic, cu condiţia ca ele să fie depozitate separat de medicamente.

4. Materii prime farmaceutice

Medicamentul, respectiv forma farmaceutică, este compusă din diferite materii prime.

Materiile prime farmaceutice sau substanţele farmaceutice sunt substanţe de origine naturală (vegetală, animală, minerală, microbiologică), de semisinteză sau de sinteză, utilizate pentru prepararea de medicamente.

În funcţie de rolul pe care îl au în realizarea şi efectul terapeutic al formei farmaceutice, substanţele farmaceutice (materiile prime) sunt clasificate în trei mari grupe:

• Substanţe medicamentoase.

• Substanţe auxiliare.

• Materiale de condiţionare.

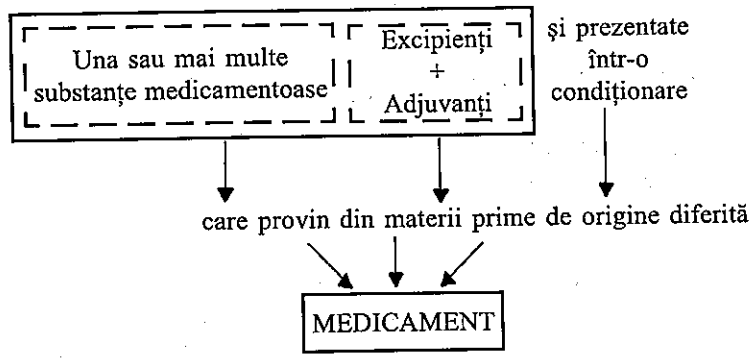

Una sau mai multe substanţe medicamentoase
Excipienţi + Adjuvanţi
şi prezentate într-o condiţionare
care provin din materii prime de origine diferită
MEDICAMENT

Fig. 4. – *Componentele unui medicament* (după AIACHE J. M. – 1995).

• ***Produse nedefinite*** obținute prin extracție plecând de la plante, animale sau microorganisme; prin reacții chimice efectuate asupra acestora sau prin tratarea diverselor substanțe minerale. Acestea sunt amestecuri ale căror caracteristici sunt variabile în funcție de originea și modul lor de obținere. Pentru a obține produse cu o calitate constantă, ele trebuie caracterizate după un singur mod de preparare (standardizare), prin proprietăți fizice, chimice și biologice, cuprinse în limite bine determinate, ceea ce este foarte dificil. Exemple: opiul, uleiul de ficat de pește, extractul de mătrăgună ș.a. Astfel, opiul reprezintă latexul concretizat, obținut prin incizii în capsulele imature de ***Papaver somniferum L.,*** cunoscut pentru proprietățile sale sedative. El este definit prin originea botanică și geografică, prin caracteristicile macroscopice și microscopice, cât și prin reacțiile chimice caracteristice compoziției sale.

• ***Produse reprezentate de țesuturi animale sau vegetale, animale sau plante întregi.*** Acestea trebuie tratate prin diferite metode speciale de prelucrare, în vederea conservării și utilizării lor; sunt definite prin caracterele lor morfologice și histologice. Exemple: florile de tei, hipofiza, extract total de ochi ș.a.

4.1.4. *Originea materiilor prime*

Materii prime de origine biologică. Sunt substanțe obținute plecând de la:

– produse vegetale;
– produse animale;
– microorganisme.

Materii prime de origine vegetală. Se utilizează trei tipuri de astfel de produse:

a) ***Plante întregi sau părți de plantă,*** la care se adaugă unele produse exudative ale plantelor ca gume și rezine. Aceste produse sunt supuse unor operații de mărunțire și pulverizare și pot fi prelucrate direct în forme farmaceutice (comprimate, pulberi etc.);

b) ***Preparate pe bază de plante.*** Se obțin prin tratarea plantelor prin diferite metode în vederea realizării unui volum redus, dar care să conțină toți componenții activi; pe lângă aceștia, conțin și produse inactive (substanțe balast).

Ele se utilizează când:

– plantele au o activitate slabă și trebuie să fie administrate în cantitate mare, pentru a avea efect terapeutic;

– principiile active sunt puțin solubile în apă și utilizarea de ceaiuri este ineficace;

– evitarea accidentelor în cazul plantelor otrăvitoare; preparatele pot fi: soluții extractive (tincturi și extracte), produse obținute prin presare

În practica farmaceutică, pe lângă substanțele unitare și fitocomplecși, se utilizează și amestecuri de substanțe medicamentoase fabricate în industrie, cum sunt: eufilina (amestec de teofilină și etilendiamină), diuretina (amestec de teobromină sodică cu salicilat de sodiu), cofeina și acidul citric, cofeina și benzoatul de sodiu.

Exigențele cărora trebuie să le corespundă substanțele medicamentoase utilizate pentru prepararea medicamentelor sunt prevăzute în farmacopee, standarde sau alte norme de calitate.

Cantitatea, proporția în care una sau mai multe substanțe active intră într-o formă farmaceutică este numită ***concentrație terapeutică,*** stabilită în funcție de dozele terapeutice maxime ale acestora.

Clasificarea substanțelor medicamentoase

Acestea pot fi clasificate în funcție de diferite criterii.

4.1.1. ***Toxicitate***

- ***Substanțe anodine:*** bromura de calciu, acidul acetilosalicilic.
- ***Substanțe puternic active (Separandum):*** fenobarbital, cofeină.
- ***Substanțe toxice și stupefiante (Venenum):*** atropina, morfina etc.

4.1.2. ***Acțiune farmacologică***

Principalele substanțe medicamentoase utilizate în terapeutică pot fi grupate în diferite clase terapeutice; în interiorul fiecărei clase, ele se eșalonează în funcție de tipul de activitate:

- Substanțe care acționează asupra sistemului nervos central: anestezice generale, locale, hipnotice, analgezice, tranchilizante.
- Substanțe care acționează asupra sistemului cardio-vascular: cardiotonice, vasoconstrictoare, vasodilatatoare, hipotensive.
- Substanțe care acționează asupra tubului digestiv: colagoge, coleretice, purgative și laxative.
- Substanțe antiinfecțioase: antibiotice, sulfamide, antiseptice.
- Substanțe care acționează asupra sângelui: anticoagulante, antianemice.
- Substanțe antiparazitare: antimalarice, antiamibiene, antihelmintice.
- Substanțe care acționează la alte niveluri: antispasmodice, antihistaminice, diuretice, analeptice, antipiretice ș.a.

4.1.3. ***Natura materiilor prime***

Aceasta este diferită. Astfel se cunosc:

- ***Produse definite:*** substanțe chimice caracterizate prin constante fizice și proprietăți chimice. Exemple: acidul acetilosalicilic, papaverina, streptomicina, cloramfenicolul ș.a.

ex. penicilina, streptomicina, cloramfenicolul, unele vitamine, ca vitamina B_{12}, şi diverse enzime, care ţin de progresele microbiologiei şi chimia produselor de fermentaţie.

Materii prime de origine minerală. Substanţele naturale minerale au fost utilizate în trecut, dar o parte din ele au fost abandonate deoarece s-a dovedit că nu aveau o acţiune reală. Astăzi se utilizează două categorii:

– produse naturale, folosite ca atare sau după o purificare, ex.: talc, sulf, silice;

– produse elaborate, obţinute prin reacţii chimice, din materii prime minerale; ex. sulfatul de sodiu, sulfatul de magneziu, hidrogenocarbonatul de sodiu, oxidul de magneziu, sulfatul de cupru, sărurile insolubile de bismut ş.a., care sunt considerate substanţe medicamentoase (cu acţiune terapeutică) sau substanţe auxiliare: vehicule excipienţi etc., apă, talc, argile, gaze lichefiate (aerosoli) etc. Aceste produse se prepară în industria chimică şi, pentru a fi utilizate la prepararea de medicamente, trebuie să corespundă exigenţelor de calitate impuse de normele în vigoare.

Materii prime de sinteză sau semisinteză. Aceste materii prime ocupă astăzi primul loc în cadrul substanţelor medicamentoase şi se obţin prin procedee de sinteză variate. În general, sunt asemănătoare sau derivă dintr-un principiu natural.

Se disting astfel:

– produse de semisinteză la care o parte din moleculă provine din extracţie şi o alta este sintetizată; deci moleculele obţinute prin biosinteză sunt transformate chimic; astfel sunt unele antibiotice;

– o a doua grupă o constituie produsele de sinteză totală în care întreaga moleculă rezultă prin reacţii chimice.

Substanţele de sinteză sunt bine definite din punct de vedere chimic, au structura moleculară determinată şi caracteristici fizico-chimice constante.

4.2. Substanţe auxiliare

Substanţele auxiliare sunt materii prime farmaceutice, inerte din punct de vedere farmacologic, care intră în compoziţia unui medicament, în proporţie diferită de cea a substanţei active (în general mare). Pot fi de origine naturală, de semisinteză sau sinteză şi sunt destinate a aduce substanţa medicamentoasă în forma farmaceutică aptă a fi administrată bolnavului, având rolul de a transporta (vehicula) medicamentul până la locul de acţiune (fără a interveni în procesul de absorbţie – cazul ideal).

LACHMANN L. (1986) dă o definiţie foarte concisă: „Excipient este tot ceea ce nu este considerat ca principiu activ".

(uleiuri vegetale), uleiuri volatile, sucuri de fructe, la care se adaugă apele aromatice (hidrolate) şi alcoolatele.

O prezentare modernă o constituie pulberile de plante medicinale condiţionate în capsule gelatinoase operculate, care tind să înlocuiască ceaiurile medicinale;

c) ***Substanţele chimice definite izolate din plante.*** În general, se extrag din plante principii active pure, în cazul în care sinteza chimică nu este posibilă.

Astăzi se prepară prin sinteză: morfina, digitalina, chinina, camforul etc.

Se recurge la extracţia constituenţilor activi şi puri dintr-o plantă deoarece activitatea unei astfel de substanţe este în general controlabilă şi crescută. Dar se preferă uneori şi utilizarea extractelor vegetale în locul substanţelor active. Exemplu: extractul de opiu, în locul morfinei etc.

Materii prime de origine animală. Acestea se mai numesc şi produse opoterapice (iar terapia cu aceste produse = opoterapie). Se utilizează în industrie trei tipuri:

– organe, ţesuturi sau glande uscate, în general, administrate sub formă de pulberi (pulbere de glandă tiroidă, ovar, splină, posthipofiză). În această grupă se asociază şi sângele şi elementele sale. Ex. plasma, un veritabil ţesut, cât şi sărurile terapeutice (seruri de animale – cal, sau de origine umană, imunizate contra unei infecţii date: tetanos, difterie – ser antitetanic, antidifteric etc.);

– extracte de ţesuturi sau de glande care conţin cea mai mare parte a componenţilor activi. Astăzi, ele sunt din ce în ce mai puţin utilizate, datorită activităţii lor inconstante, cât şi riscului de efecte secundare. Ex.: extract de ficat, extractul total de ochi etc.;

– componenţi activi puri obţinuţi prin extracţie. Reprezentanţii acestei grupe sunt hormonii (produşi de glandele de secreţie internă) şi enzimele. Ex.: insulina, pancreatina, heparina, A.C.T.H. (hormon hipofizar antiinflamator), tripsina, care sunt dificil de izolat. Unii dintre ei se prepară pe cale industrială, prin sinteză sau biotehnologie, pentru a înlocui extracţia din ţesuturile animale.

Materii prime microbiologice. Acestea se obţin din diferite microorganisme: ciuperci inferioare, bacterii, protozoare, virusuri. Se utilizează:

– microorganisme propriu-zise, cum sunt ciupercile (ex. levura de bere utilizată ca stimulent al nutriţiei), bacteriile (ex. fermenţi lactici utilizaţi în tulburările digestive) şi virusurile. La acestea se adaugă vaccinurile care sunt obţinute din bacterii sau virusuri omorâte sau atenuate şi care conferă imunitate contra infecţiilor respective;

– produse elaborate de microorganisme în medii lichide; acestea secretă diverse substanţe cu proprietăţi terapeutice; astfel sunt antibioticele,

şi administrarea sa, obţinându-se un sistem dispers eterogen. Spre deosebire de solvenţi şi vehicule, care sunt numai lichizi, excipeinţii pot fi sub cele trei stări de agregare:

- Lichizi: apa, glicerolul, uleiul de parafină, polietilenglicoli lichizi.
- Semisolizi: vaselină, lanolină, polietilenglicoli semisolizi.
- Solizi: gelatina, ceara, cetaceul, talcul, amidonul, lactoza, carboximetilceluloza, polietilenglicoli solizi etc.

În general, termenul de excipient este rezervat pentru substanţele auxiliare care se utilizează la prepararea formelor farmaceutice semisolide şi solide: unguente, supozitoare, pulberi, capsule, granulate, comprimate.

Adjuvant (lat. ***adjuvo, -are*** = a da ajutor, a fi folositor) este o substanţă auxiliară care se adaugă la un amestec de substanţe medicamentoase pentru:

- A facilita procesul tehnologic.
- A înlesni administrarea medicamentului.
- A ajuta medicamentul să-şi exercite acţiunea la locul de aplicare.

Acest termen este asemănător cu cel de aditiv. Spre deosebire de excipient, adjuvantul nu constituie masa principală a unui medicament, dar se utilizează în cantităţi relativ mari. Ex.: agenţi solubilizanţi, dispersanţi, diluanţi, dezagreganţi, lubrifianţi etc.

Aditiv (fr. ***aditif*** = adăugat) este o substanţă auxiliară utilizată în cantităţi mici (câteva procente), la prepararea unui medicament, în scopul ameliorării proprietăţilor sau obţinerii unei noi calităţi:

- Asigurarea stabilităţii fizice, chimice şi microbiologice;
- Modificarea proprietăţilor organoleptice: miros, gust, culoare.

Ex.: coloranţi, edulcoranţi, aromatizanţi, conservanţi etc.

O distincţie netă între adjuvant şi aditiv este dificil de precizat. Mai concret este termenul de aditivi alimentari; ei se clasifică în următoarele grupe precedaţi de prefixul E (dacă sunt aprobaţi de Comunitatea Europeană). În absenţa prefixului, numărul este provizoriu:

E 100 la E 199:	coloranţi alimentari;
E 200 la E 299:	conservanţi;
E 300 la E 321:	antioxidanţi;
E 322 la E 495:	emulgatori şi stabilizanţi;
500 la 619:	gelifianţi, acizi, alcali etc.;
620 la 637:	aromatizanţi;
900 la 927:	diverse.

În ghidul ***La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne,*** intrat în vigoare din 1993, aditivii alimentari au statutul de excipient, astfel că atât adjuvanţii, cât şi aditivii pot fi denumiţi prin acest termen general.

Substanțele auxiliare înscrise în farmacopee corespund:

– fie unei ***entități chimice definite:*** apă distilată, alcool, glicerol, amidon, lactoză, carboximetilceluloză, polividonă etc;

– fie unui ***amestec mai mult sau mai puțin complex;*** ex.: lanolină, vaselină, ceară etc.

Substanțele auxiliare utilizate la fabricarea medicamentelor sunt foarte numeroase; pentru ele se utilizează frecvent următorii termeni:

- Solvent
- Vehicul
- Excipient

} – constituie partea esențială în realizarea formei farmaceutice (în general fără acestea nu se poate obține forma farmaceutică).

- Adjuvant
- Aditiv

} – asigură unele calități ale formei farmaceutice și intervin în prevenirea degradării acesteia.

Solvent (lat. ***solvo, -ere*** = a desface, a elibera), sinonime: dizolvant, vehicul, fază dispersantă, mediu de dispersie. Este o substanță auxiliară lichidă, utilizată la prepararea formelor farmaceutice lichide, în care substanța medicamentoasă este dispersată molecular = ***dizolvată,*** formând împreună un sistem dispers omogen, monofazic, numit ***soluție.***

Solventul are rolul de a transporta substanța medicamentoasă la locul de absorbție în organism. Ex.: apa, alcoolul, glicerolul, uleiul de floarea-soarelui, polietilen-glicolizii lichizi, propilenglicolul etc.

Exemple de forme farmaceutice lichide: soluții, ape aromatice, siropuri, soluții injectabile, colire, soluții extractive, dar și soluții coloidale, mucilagii (care sunt sisteme disperse ultramicroeterogene).

Vehicul (lat. ***vehiculum, -i*** = vehicul, mijloc de transport) sinonime: dizolvant, mediu de dispersie, fază dispersată. Este o substanță auxiliară lichidă, în care substanța medicamentoasă este dispersată omogen sau eterogen: dizolvare totală, dizolvare coloidală, dizolvare extractivă, emulsionare, suspendare, formând împreună fie un sistem dispers omogen (soluție), fie un sistem dispers eterogen (bi- sau polifazic).

Vehiculul, ca și solventul, are rolul de a transporta (vehicula) substanța activă la locul de absorbție în organism. Vehiculele includ o categorie mai largă decât solvenții, ex.: apa, alcoolul, glicerolul, uleiurile vegetale etc. și soluții uleioase, ape aromatice, siropuri, mucilagii, soluții extractive apoase, soluții medicamentoase.

Ex. de forme farmaceutice: soluții, siropuri, emulsii, suspensii, aerosoli, erine lichide (apoase, vâscoase, uleioase), colire lichide (apoase, vâscoase, uleioase).

Excipient (lat. ***excipio, -ere*** = a primi), cu sensul că primește substanța medicamentoasă. Ca și solvenții și vehiculele, excipienții sunt substanțe auxiliare care se utilizează în proporții mari la prepararea formelor farmaceutice semisolide și solide, cu rolul de a dilua substanța, de a permite transformarea acesteia într-o formă farmaceutică, dozarea

Printre cele mai importante funcții ale substanțelor auxiliare enumerăm:

1) Realizarea formei farmaceutice (aducerea substanței active în forma farmaceutică): acesta este primul rol jucat de excipient, şi anume noțiunea de vehicul a apărut o dată cu alegerea de către formulatorul unui produs a acelor excipienți ce prezintă proprietăți fizice adaptabile pentru utilizarea finală a medicamentului. Este cazul solvenților pentru soluții, al excipienților pentru unguente supozitoase, sau: aromatizanți, edulcoranți, coloranți, care facilitează acceptarea de către bolnav.

2) Divizarea dozei de substanță medicmentoasă.

Toxicitatea puternică a unor substanțe a condus la necesitatea divizării dozei în elemente de priză unitară, care să garanteze siguranța, cât şi reproductibilitatea dozei pentru bolnav. Astfel sunt excipienții pentru comprimare, pentru introducerea în capsule gelatinoase, microîncapsularea de lichide etc.

De asemenea, utilizarea unor echipamente de producție din ce în ce mai performante pentru fabricarea industrială a formelor farmaceutice a necesitat recurgerea la substanțe auxiliare care să amelioreze trecerea prin maşină a pulberilor, a lichidelor, ex.: excipienți lubrifianți, antiaderenți, agenți de curgere, de scoatere din matrițe, agenți antispumanți etc.

3) Asigurarea stabilității medicamentului, pe perioada fixată prin termenul de valabilitate. Instabilitatea fizică a formelor farmaceutice eterogene a condus la: utilizarea de conservanți, antioxidanți, chelatanți, cât şi de acizi, baze, sisteme tampon care să permită ajustarea pH-ului; folosirea de materiale barieră pentru a preveni acțiunea luminii, umidității, căldurii, sub formă de înveliş rezistent la acțiunea diferiților deterioranți (ex. excipienți pentru acoperire gastro-rezistentă), agenți de viscozitate pentru stabilizarea fizică a emulsiilor şi suspensiilor.

4) Eliberarea medicamentului în formă controlată.

Progresele farmacocineticii, cât şi realizarea unui confort la administrarea unui medicament l-au determinat pe farmacist să se gândească la problema eliberării controlate a unor substanțe active.

5) Ameliorarea inocuității substanțelor cu indice terapeutic mic.

6) Reducerea efectelor secundare.

7) Reducerea numărului de doze şi facilitarea complianței tratamentului.

În acest scop au fost create noi categorii de excipienți: polimeri hidrofili, hidrofobi, viscozifianți, acizi policarboxilici, poliacrilici, metacrilici, silicone, esteri ai glicerolului, alcooli graşi, derivați celulozici, polilactici etc.

8) Ameliorarea biodisponibilității substanțelor medicamenoase.

Proprietățile substanțelor active nu sunt totdeauna satisfăcătoare pentru a garanta eficacitatea optimă a unui medicament, de aceea este

Substanţele auxiliare trebuie să prezinte:

• Inerţie faţă de substanţa medicamentoasă: nu trebuie să inhibe sau să amplifice activitatea acesteia (decât în cazurile în care se urmăreşte acest scop). Sunt unii excipienţi care reţin substanţele active şi le cedează greu sau deloc la locul de aplicare sau administrare, de aceea înlocuirea unuia cu altul se efectuează numai după studii aprofundate. Reglementările actuale prevăd înscrierea şi a excipienţilor pe eticheta medicamentului.

• Inerţie faţă de recipientul de condiţionare primară: substanţele auxiliare nu trebuie să reacţioneze şi să deterioreze materialele din care sunt confecţionate recipientele, mai ales în cazul preparatelor lichide şi semisolide, sau să fie absorbite de acestea.

• Inerţie faţă de organism: inocuitate, lipsă de toxicitate. Această cerinţă este obligatorie pentru noii excipienţi propuşi la prepararea medicamentelor.

Substanţele auxiliare sunt de origine naturală, de semisinteză sau sinteză.

Fabricarea materiilor prime auxiliare necesare producţiei de medicamente nu intră în monopolul farmaceutic, în general ele sunt fabricate pentru diferite domenii industriale.

Faptul că un fabricant prezintă o substanţă conformă cu farmacopeea nu constituie un act farmaceutic, dar acesta reprezintă un veritabil partener în elaborarea unui medicament. De aceea, pentru excipienţii de uz farmaceutic, se impun exigenţe sporite, conforme cu normele de calitate în vigoare, farmacopei, standarde, privind:

• Puritatea chimică.

• Inocuitatea (lipsa de toxicitate).

• Stabilitatea.

Fiecare substanţă auxiliară este definită de:

– ***caractere fizico-chimice,*** care sunt descrise în monografiile de excipienţi, înscrise în farmacopee;

– ***caractere tehnologice,*** care sunt fixate de fabricant, stabilind şi limitele de acceptare.

Substanţele auxiliare pot fi clasificate după originea lor, compoziţia chimică, starea de agregare (solizi, semisolizi şi lichizi) sau după rolul pe care îl au în realizarea formei farmaceutice.

Substanţele auxiliare vor fi prezentate la formele farmaceutice. Excipienţii utilizaţi pentru prepararea medicamentelor în farmacie sau în industria de medicamente sunt foarte numeroşi, datorită:

• Diversităţii caracteristicilor fizice şi chimice ale substanţelor medicamentoase.

• Rolurilor multiple pe care substanţele auxiliare le au în realizarea, stabilitatea şi eficacitatea medicamentului.

5. Noțiuni de biofarmacie

Progresele din domeniul Farmacologiei și în special cele legate de Farmacocinetică și Farmacodinamie au condus la apariția și dezvoltarea unei noi științe: ***Biofarmacia.***

Biofarmacia (denumirea derivă din două cuvinte grecești: ***bios*** = viață și ***pharmacia*** = farmacia) poate fi definită ca o ramură modernă a științelor farmaceutice, care se ocupă cu:

- Stabilirea relațiilor dintre proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și ale formelor farmaceutice, pe de o parte și efectul terapeutic pe de altă parte.
- Studiul factorilor fiziologici susceptibili de a modifica efectul terapeutic.

Formularea și prepararea unui medicament reprezintă prima etapă din viața acestuia. A doua etapă începe din momentul administrării sale unui bolnav. Administrarea pe o cale oarecare a unei doze unice sau de doze repetate ale unei substanțe medicamentoase transformată într-o formă farmaceutică se efectuează în scopul obținerii unui efect terapeutic. Intensitatea răspunsului farmacodinamic este în general proporțională cu concentrația în substanță la locul de acțiune.

Reprezentând grafic concentrația substanței medicamentoase în plasma sanguină în funcție de timp se obține următorul grafic:

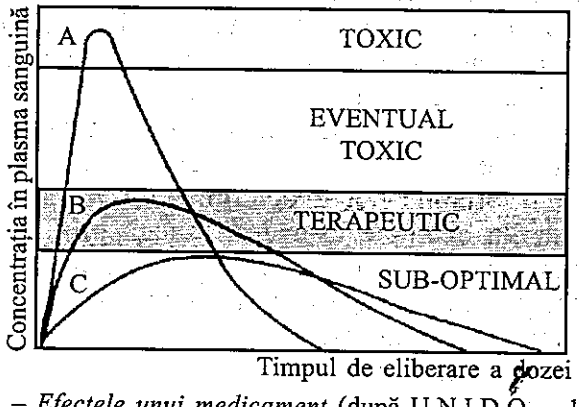


Fig. 5. – *Efectele unui medicament* (după U.N.I.D.O. – 1980).

În cazul substanței notate cu „A", concentrația substanței în plasmă este așa de mare că atinge nivele toxice, observând efecte secundare nedorite. În cazul substanței medicamentoase notate cu „C", concentrația acestuia din plasmă nu este suficientă pentru un efect terapeutic, iar în cazul substanței „B" concentrația acestuia se situează în intervalul numit terapeutic, a cărui limită inferioară constituie concentrația minimă eficace, iar limita superioară, concentrația maximă eficace.

Școala Postliceală Sanitară
„THOMA IONESCU PLOIEȘTI"
BIBLIOTECA

necesar să se recurgă la o serie de metode pentru a modifica pe moment şi/sau local proprietăţile fizico-chimice ale acestora sau condiţiile fiziologice şi/sau energetice normale ale organismului, ca:

– modificarea solubilităţii;

– realizarea de coprecipitate (pe bază de polividină, polietilenglicoli ş.a.);

– chelatarea sau includerea în structuri a căror solubilitate este modificată: ciclodextrine;

– utilizarea de substanţe tampon care creează un micro-pH local, diferit de cel al mediului ambiant;

– modificarea parametrilor de difuziune: agenţi dezagreganţi, substanţe controlante ale gonflării, substanţe cu efect osmotic etc;

– utilizarea unor schimbări de stare, în funcţie de condiţiile locale ca: ***temperatura*** (fuziunea corpurilor grase, geluri de poloxameri); ***pH:*** gastro-rezistenţa (polimeri cu gonflare controlată); ***flora intestinală:*** azo-polimeri cu eliberare la nivelul colonului; modificarea structurii lipidelor stratului cutanat: promotori ai absorbţiei („enhancers"); sisteme terapeutice transdermice (S.T.T. sau T.D.D.S.);

– menţinerea medicamentului artificial prelungită într-un loc particular: producerea de gaze în stomac, pansamente adezive, sisteme bioadezive, pe piele, sau muco-adezive, pentru suprafeţe umede; împiedicare mecanică; rămânerea prelungită în stomac. Se folosesc excipienţi ca: acrilaţi, silicone, poliizobutilene ş.a.;

– utilizarea de surse de energie extrinseci (cu valoare fictivă pentru a activa eliberarea substanţei): iontoforeza, sisteme transdermice, piezoelectricitatea, micropompe implantabile, energia magnetică, matriţe poroase;

– acoperirea receptorilor naturali: lipozomi acoperiţi, anticorpi monoclonali şi legături specifice, acoperirea celulelor vii etc.

4.3. **Materiale de condiţionare**

Sunt materii prime utilizate pentru fabricarea articolelor de condiţionare primară şi secundară (ambalare), folosite la închiderea formei farmaceutice într-un recipient care să-i asigure: protecţia, stabilitatea şi eficacitatea până în momentul utilizării, precum şi facilitatea de administrare, identificare şi informare asupra medicamentului. Materialele de condiţionare sunt: recipiente, accesorii, ambalaje etc. Ele vor fi prezentate la capitolul: „Condiţionarea medicamentelor".

cunoscută. Poate fi exprimată şi în procente. Se utilizează când substanța medicamentoasă studiată nu poate fi administrată pe cale intravenoasă.

Legat de noțiunea de biodisponibilitate este termenul de **bioechivalență.** Echivalența medicamentelor reprezintă un termen relativ care compară efectul terapeutic sau calitatea unui medicament cu aceeaşi parametri cu ai altui medicament.

Cele mai importante tipuri de echivalență sunt:

• ***Echivalența farmacologică*** – două forme farmaceutice cu substanțe medicamentoase diferite din punct de vedere chimic, dar care conduc la aceeaşi activitate farmacologică, (ex. stearat şi estrolat de eritromicină).

• ***Echivalența chimică*** – două forme diferite, dar administrate pe aceeaşi cale conținând aceeaşi substanță medicamentoasă, (ex. comprimate şi capsule).

• ***Echivalența farmaceutică*** – două forme farmaceutice identice, cu doze identice din aceeaşi substanță activă, diferența constând în substanțele auxiliare folosite.

• ***Echivalența clinică sau terapeutică*** – două medicamente echivalente farmacologic, chimic sau farmaceutic, care conduc la aceeaşi eficacitate terapeutică.

• ***Echivalența biologică sau bioechivalența*** – două medicamente ce conțin aceeaşi substanță medicamentoasă, în acelaşi dozaj, în aceeaşi formă sau în forme farmaceutice diferite, dar administrate pe aceeaşi cale, prezentând biodisponibilități identice.

Pentru exprimarea şi determinarea biodisponibilității cu valori măsurabile s-au introdus parametrii farmacocinetici.

Cei mai importanți parametrii farmacocinetici sunt:

- Concentrația plasmatică maximă (C_{max}).
- Timpul corespunzător atingerii concentrației maxime (T_{max}).
- Aria de sub curbă (ASC).
- Constantele de transfer (K_a, K_e).
- Volumul de distribuție (V_d).
- Clearance-ul.
- Timpul de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$).

Factori care influențează biodisponibilitatea

I. ***Factori fizico-chimici şi farmaceutico-tehnologici:***

a) *Factori specifici substanței medicamentoase (proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase):*

- Solubilitatea, viteza de dizolvare.
- Mărimea particulelor.
- Forme polimorfe, stare amorfă, stare cristalină.
- Lipofilia, pK_a, coeficientul de distribuție, etc.

Indiferent de calea de administrare, între momentul administrării medicamentului şi acela al efectului terapeutic, substanţa medicamentoasă străbate trei faze distincte:

I. **Faza biofarmaceutică (sau farmaceutică)** care cuprinde:

- ***Eliberarea, cedarea*** substanţei active din forma farmaceutică – Libération.
- ***Dizolvarea*** substanţei în lichidele biologice la locul de administrare.

II. **Faza farmacocinetică** care cuprinde:

- ***Absorbţia*** substanţei active prin membranele biologice – Absorbtion.
- ***Distribuţia*** substanţei active prin intermediul circulaţiei sanguine sau limfatice la locul de acţiune – Distribution.
- ***Biotransformarea (metabolizarea)*** – Métabolism.
- ***Eliminarea metaboliţilor*** – Élimination.

III. **Faza farmacodinamică** (efectul terapeutic) se referă la interacţiunea substanţei active cu receptorii sau anumite structuri celulare în vederea apariţiei efectului – Réponse.

Acest model este numit şi modelul: L.A.D.M.E.R. din primele litere al etapelor în limba franceză.

Pentru caracterizarea unei forme farmaceutice şi pentru a putea compara două sau mai multe forme ale unei substanţe, administrate sau nu pe aceeaşi cale şi conţinând sau nu aceeaşi doză s-a introdus un parametru numit **biodisponibilitate.**

Biodisponibilitatea unei substanţe medicamentoase este definită ca fiind viteza şi cantitatea în care ea este absorbită în compartimentul sanguin sau în care ea apare şi există la locul acţiunii. Deci biodisponibilitatea este caracterizată prin două variabile:

- Cantitatea de substanţă medicamentoasă absorbită.
- Viteza cu care se produce această absorbţie.

Aceste două variabile pot fi determinate din curbele de concentraţie-timp: variabila cantitate este determinată prin suprafaţa de sub curbă, iar variabila viteză prin combinarea concentraţiei maxime şi a timpului necesar pentru a atinge această concentraţie.

Biodisponibilitatea poate fi:

- Biodisponibilitate absolută.
- Biodisponibilitate relativă.

Biodisponibilitatea absolută este egală cu raportul dintre cantitatea de substanţă medicamentoasă ajunsă în circulaţia sanguină dintr-o formă farmaceutică studiată şi cantitatea din aceeaşi substanţă absorbită administrată pe cale intravenoasă. Dacă se exprimă în procente raportul se înmulţeşte cu 100.

Biodisponibilitatea relativă este egală cu raportul dintre cantitatea de substanţă absorbită dintr-o formă farmaceutică studiată şi cantitatea de substanţă absorbită dintr-o formă farmaceutică cu biodisponibilitate

68

TABELUL 1

Forme farmaceutice

Dispersii moleculare		Dispersii coloidale	Dispersii mecanice	
Soluții totale	Soluții extractive	Mucilagii	Lichide	Moi și solide
Soluții medicamentoase	Macerate		Suspensii	Unguente
Soluții injectabile	Infuzii		Emulsii	Supozitoare
Colire	Decocturi		Linimente	Pulberi
Spirturi	Tincturi			Pilule
Uleiuri	Extracte			Tablete
Vinuri				
Oțeturi				

7. Prescrierea, prepararea și eliberarea medicamentelor în farmacie

Medicamentele se prescriu în urma consultării bolnavului de către medicul care a stabilit diagnosticul și a indicat tratamentul, ținând seama de starea generală a pacientului; farmacistul eliberează medicamentele prescrise (fig. 6).

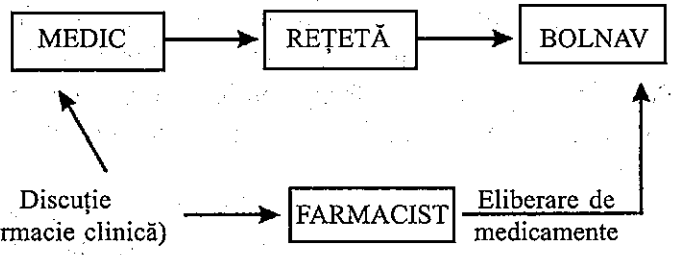


Fig. 6. – *Drumul eliberării medicamentelor* (după Aiache J. M. – 1995).

Receptura medicală cuprinde prescrierea rețetelor, care are la bază o serie de reguli, impuse de dispozițiile în vigoare ale Ministerului Sănătății. Medicul trebuie să respecte principiile formulării pentru întocmirea corectă a prescripțiilor.

Receptura farmaceutică cuprinde normele de preparare și eliberare a medicamentelor prescrise de medic, cât și cele distribuite la cerere.

În farmaciile de circuit deschis, majoritatea medicamentelor se eliberează pe bază de rețetă, pe care sunt înscrise unul sau mai multe medicamente magistrale, industriale sau oficinale.

Unele medicamente industriale sau oficinale se pot elibera din farmacii și la simpla cerere, exemplu: aspirină, antinevralgice, antitusive, antigripale, ser efedrinat etc.; de asemenea, produsele parafarmaceutice.

b) *Factori specifici formei farmaceutice numiți și factori farmaceutico-tehnologici:*

- Tipul de formă farmaceutică.
- Tipul și cantitatea substanțelor auxiliare.
- Parametrii tehnologici.
- Condiții de depozitare.

II. ***Factori fiziologici și patologici:***

- Factorii fiziologici propriu-ziși (cantitatea și compoziția sucurilor digestive, pH-ul, enzimele, flora bacteriană, motilitatea tractului gastro-intestinal, viteza de golire a stomacului.
- Interacțiuni ale medicamentelor în organism.
- Influența hranei.
- Efectul primului pasaj.
- Stările patologice (maladiile rinichilor, ficatului, aparatului cardiovascular).

6. Medicamente. Criterii de clasificare a formelor farmaceutice

6.1. Criterii de clasificare a formelor farmaceutice

Tehnica farmaceutică fiind o disciplină care studiază numeroase fenomene cu caracter complex necesită cu atât mai mult o clasificare a materialului. Criteriile de clasificare ale formelor farmaceutice sunt diferite.

Unul din criteriile folosite în trecut este starea de agregare după care formele farmaceutice se împart în 4 mari grupe: solide, lichide, moi și gazoase. Această clasificare nu este satisfăcătoare, deoarece nu se poate face o delimitare între diferitele grupe. De aceea, unele forme farmaceutice sunt clasificate diferit de diverși autori (de exemplu, după unii supozitoarele și ovulele sunt considerate medicamente solide, pe când alți autori le clasifică în categoria medicamentelor moi). Pe de altă parte această clasificare nu ia în considerație procesul de preparare.

Clasificarea după starea de agregare este mai rar folosită astăzi fiind menționată în unele îndreptare medicale. Starea de agregare dă unele indicații asupra vitezei de acțiune a medicamentului.

Criteriul cel mai apropiat de specificul farmaciei galenice moderne este acela care folosește sistemul de dispersie, deoarece preocuparea principală la prepararea medicamentelor complexe este asigurarea dispersiei omogene a substanțelor active în amestec. Astfel, toate formele farmaceutice constituite din două sau mai multe componente sunt sisteme disperse. Dăm în continuare o schemă a clasificării formelor farmaceutice după sistemul de dispersie (Tabelul 1).

- Profesia prescriptorului, adresa, semnătura şi parafa.
- Data la care a fost scrisă sau semnată prescripţia.
- Indicaţii privind etichetarea medicamentului.

Acestea sunt compuse din şapte părţi succesive, cu următoarele denumiri latine:

- ***Superscriptio.***
- ***Inscriptio.***
- ***Invocatio.***
- ***Praescriptio.***
- ***Instructio.***
- ***Subscriptio.***
- ***Adnotatio.***

1. ***Superscriptio*** (lat. ***super*** = deasupra + ***scriptio, -onis*** = scriere). Partea iniţială a unei reţete, cu antetul tipărit. Cuprinde: localitatea, unitatea sanitară emitentă, gratuitate sau nu. Rubricile respective se completează citeţ.

2. ***Inscriptio*** (lat. ***inscriptio, -onis*** = înscriere). Parte a reţetei care cuprinde o serie de date despre pacient, pentru a avea o evidenţă a bolnavilor şi a urmări starea lor de sănătate: numele şi prenumele, vârsta şi în unele cazuri greutatea, date necesare farmacistului pentru calcularea eventualelor doze terapeutice maxime prescrise; adresa pacientului; funcţia şi instituţia unde lucrează; aceasta este o necesitate legală pentru unele medicamente şi este de asemenea necesară dacă medicamentele vor fi livrate la bolnavi infirmi, în vârstă, la ei acasă, în care caz sunt necesare documente la eliberarea din farmacie; numărul fişei (din registrul de consultaţie) sau al foii de observaţie, diagnosticul.

3. ***Invocatio.*** Expresie latină pentru partea reţetei care cuprinde scris cuvântul prescurtat Rp. Acesta provine de la lat. ***recipio, -ere*** = a lua, a primi, aici fiind imperativul abreviat: ***Recipe*** = Ia, reprezentând adresarea medicului către farmacist.

4. ***Praescriptio.*** Denumire latină pentru partea reţetei care cuprinde medicamentul sau medicamentele ce vor fi eliberate de către farmacist; ele vor fi scrise cu numele întreg pentru a nu fi interpretate greşit.

Medicamentele pot fi prescrise ca:

- ***Preparate oficinale*** – acestea sunt supuse unor standarde specifice (farmacopei, codexuri) şi sunt scrise în limba latină sau română;
- ***Produse industriale*** – care au marca laboratorului producător; un acelaşi medicament, cu o aceeaşi substanţă activă, poate fi fabricat de diferite laboratoare, chiar din diferite ţări. Medicul prescriptor decide ce preparat va alege.

De asemenea, multe medicamente sunt disponibile în mai multe forme farmaceutice: lichide, comprimate, capsule, supozitoare; medicul va indica exact ce formă dozată se va elibera.

În farmaciile de circuit închis (din spitale, policlinici) medicamentele se eliberează pe bază de condici; acest mod de prescriere se numeşte ***formula nosocomialis*** (lat. ***nosocomium*** = spital).

O mare parte din activitatea farmaciilor este destinată preparării şi eliberării prescripţiilor. Activitatea de preparare şi eliberare a reţetelor (receptura) cuprinde:

- Preluarea materiilor prime: substanţe medicamentoase, substanţe auxiliare, recipiente de condiţionare şi ambalare.
- Aprovizionarea cu medicamente industriale de la fabrici sau depozite de medicamente.
- Prepararea prescripţiilor medicale, condiţionarea primară şi secundară (ambalarea).
- Eliberarea medicamentelor bolnavilor.

7.1. Prescrierea medicamentelor

Reţeta (lat. ***recipio, -ere*** = a primi, a lua sau neogr. ***retseta),*** sinonime: receptă, prescripţie medicală sau ordonanţă medicală. Document redactat de medic, prin care se adresează farmacistului să elibereze pacientului medicamente, instrumente sau articole tehnico-medicale.

Reprezintă mijlocul de corespondenţă, de legătură între medicul care a consultat bolnavul, a stabilit diagnosticul, indicând tratamentul şi farmacistul care va prepara forma farmaceutică şi o va elibera bolnavului, specificându-i condiţiile de administrare, dieta şi modul de păstrare a medicamentului.

Reţeta constituie totodată şi actul legal de justificare şi contabilizare a unor medicamente cu regim special (toxice şi stupefiante).

În general, prescripţiile sunt date sub formă scrisă (ex.: cu cerneală, la maşina de scris sau tipărite la calculator), dar uneori farmacistul primeşte verbal instrucţiunile de la medic, prin telefon. Prescripţiile trebuie să fie scrise sau tipărite inteligibil şi în acord cu legislaţia curentă.

În mod obişnuit, reţeta este un formular de hârtie, cu dimensiuni de 15,5×7,5 cm, ce prezintă la partea superioară un antet tipărit, unde se înscriu unitatea sanitară care o eliberează şi date despre bolnav.

O prescripţie medicală ce va fi utilizată de către pacient acasă trebuie să conţină următoarele informaţii:

- Unitatea sanitară sau cabinetul particular.
- Numele pacientului, adresa, vârsta, diagnosticul.
- Numele şi cantităţile de medicamente ce trebuie eliberate.
- Instrucţiuni către pacient.

Dacă într-o formulă magistrală sunt prescrise două sau mai multe componente, în aceeaşi cantitate, aceasta nu se repetă pentru fiecare substanţă în parte, ci în dreptul ultimului component, precedat de abrevierea $\overline{aa}$ (lat. ***ana partis*** = din fiecare părţi egale) se scrie cantitatea:

Rp.

Mentholi
Camphorae /
Phenoli / $\overline{aa}$ 0,20 g

Lichidele se prescriu tot în grame, mai rar în mililitri (la volum); cele în cantităţi mici, sub 1–2 g, se înscriu în picături, cu cifre romane, urmate de abrevierea ***gtt, gttis*** (lat. ***gutta, -ae*** = picătură) sau picături în limba română:

Rp.

Menthae aetherolei V *gttis.*

În cazul soluţiilor pentru care se indică adăugarea de solvent până la o anumită masă sau al altor forme semisolide sau solide, unde se utilizează excipienţi, se scrie termenul ***ad*** sau abrevierea ***q. s. ad*** (lat. ***quantum satis ad*** = atât cât trebuie până la..., cât este necesar până la...):

Rp.

Phenobarbitali natrii	0,80 g
Natrii bromidi /	
Kalii bromidi /	$\overline{aa}$ 4,00 g
Tincturae Valerianae	5,00 g
Sirupi Aurantii corticis	20,00 g
Aquae destillatae q.s.ad	150,00 g

sau *Rp*

Extracti Belladonnae	0,20 g
Excipientis q.s.ad	2,00 g

Componentele sunt scrise în formula magistrală în funcţie de importanţa şi rolul pe care-l au în realizarea efectului terapeutic: substanţele toxice, puternic active, anodine, solvenţi, vehicule, excipienţi, adjuvanţi etc.

5. ***Instructio.*** Parte a reţetei care cuprinde o serie de indicaţii ale medicului către farmacist: cu privire la forma farmaceutică, cantitatea de medicament ce se prepară, modul de eliberare (ex. preparat steril!), cât şi recomandări adresate bolnavului. Instrucţiunile către farmacist sau pacient sunt scrise sub forma unor abrevieri în limba latină, de exemplu:

M. f. sol. = *misce fiat solutio* = amestecă să fie soluţie;
M. f. ung. = *misce fiat unguentum* = amestecă să fie unguent;
M. f. pulv. = *misce fiat pulvis* = amestecă să fie pulbere;
M. f. supp. = *misce fiat suppositoria* = amestecă să fie supozitoare.

Pentru a indica modul de eliberare a medicamentului, se folosesc frecvent următoarele abrevieri:

D. t. d. = *detur tales doses* = dă asemenea doze;

Concentrația preparatelor trebuie să fie stabilită de prescriptor și ea este esențială dacă produsul este disponibil în comerț în diferite concentrații.

Cantitatea de medicament eliberată va fi exprimată astfel:

– la masă (ex.: 5 g, 30 g) sau la volum (50 ml, 100 ml);

– prin numărul de doze unitare, ex.: 20 comprimate, 50 capsule gelatinoase, 12 supozitoare;

– în unități de condiționare pentru fabricarea originală, ex.: o cutie, 2 flacoane. Condiționarea medicamentelor în doze unitare conține întreaga cantitate necesară unui tratament sau suficient medicament pentru o săptămână sau o lună;

– doze zilnice împreună cu numărul de zile sau luni de tratament, ex.: 5/7 indică eliberarea pe 5 zile, 1/52 indică eliberarea pe 7 zile, 1/12 indică eliberarea pentru 28 de zile sau o lună.

Dacă nu este posibil să se calculeze cantitatea pentru eliberare, dozajul poate fi indicat prin: „luați când este necesar, un vârf de cuțit (sau o linguriță) cu pulbere (sau lichid)" etc.

• ***Preparate magistrale.*** Acestea sunt realizate pe baza unor formule speciale sau individuale, în care caz cantitatea fiecărui component al formulei magistrale va fi stabilită de prescriptor, împreună cu indicarea formei farmaceutice dorite: unguent, soluție, suspensie etc.

Uneori numai un component activ este indicat de medic și acesta lasă la latitudinea farmacistului stabilirea restului componentelor formulei și ordinea de asociere, pentru realizarea formei farmaceutice indicate; ex. pentru supozitoare, pilule etc.

Formula magistrală conține substanțele farmaceutice și cantitatea prescrisă, cel mai frecvent în limba latină, în cazul genitiv, cerut de verbul ***recipe*** (abrev. ***Rp.***), iar cantitățile sunt scrise la cazul acuzativ.

Formulele magistrale pot fi scrise și în limba română, mai ales pentru produsele industriale, ele având numele depus, marca specifică.

Fiecare substanță se scrie pe un rând și în dreptul ei se scrie cu cifre arabe, în grame (g), cantitatea. Dacă se scriu cantități în grame întregi, după cifra respectivă urmează virgula și două zerouri. Ex.:

Rp.

Natrii sulfatis 30,00 g.

Dacă dozele reprezintă zecimi de gram, cantitățile se vor scrie după sistemul zecimal:

Rp.

Papaverini hydrochloridi 0,30 g.

Numai pentru substanțele toxice și stupefiante este obligatorie prescrierea cantităților în cifre și litere, cu scopul de a evita erorile, atât din partea medicului, cât și a farmacistului care va prepara formula:

Rp.

Atropini sulfatis 0,004 g *(miligrammata quator).*

au înscrise indicații cu privire la calea de administrare și condițiile de păstrare etc. Unele prescripții servesc pentru eliberarea de medicamente de mai multe ori, altele numai o singură dată și se reține în farmacie (ex. produsele toxice și stupefiante).

În mod obișnuit, prescripțiile sunt scrise pentru un singur pacient.

În unele cazuri, școli, instituții, armată, se scriu medicamente pentru 20 sau mai mulți pacienți; în acest caz, numele pacientului este înlocuit cu numele unității.

Înainte de eliberarea prescripției, farmacistul trebuie să se asigure că sunt îndeplinite toate cerințele legale; aceste cerințe pot varia în funcție de categoria de medicamente. Prescripțiile care nu îndeplinesc condițiile legale trebuie să fie înapoiate medicului. Dacă medicul poate fi contactat prin telefon, unele date, cum sunt concentrații, cantitatea, doza de administrat, pot fi adăugate de farmacist pe rețetă, iar pe verso va nota: „contactat medicul", data și inițialele farmacistului.

Prescripțiile medicale pot fi efectuate de medici din:

- Circumscripțiile sanitare.
- Cabinete, spitale particulare.
- Spitale, policlinici.

7.2. Prepararea și eliberarea medicamentelor în farmacie

Distribuirea (eliberarea) poate fi definită ca livrarea de medicamente unui pacient individual, în acord cu prescripția dată (sau fără) și care poate fi întreprinsă direct sau sub supravegherea farmacistului.

Indicații cu privire la prepararea și eliberarea medicamentelor în farmacii sunt date în ghidul american ***Good Pharmaceutical Practice in Compounding and Dispensing*** (Buna practică farmaceutică în preparare și eliberare), varianta pentru prepararea și eliberarea medicamentelor în farmacie a ***Good Manufacturing Practice*** (G.M.P. pentru industria de medicamente).

Farmacopeea Română, ed. a X-a, la capitolul ***Prevederi generale,*** specifică: „la preparare trebuie respectate regulile de bună practică", înțelegându-se prin acestea că farmacistul trebuie să respecte indicațiile prevăzute în ghidul național ***Buna Practică Farmaceutică,*** care a intrat în vigoare începând cu 1 decembrie 1995.

Problemele care se pun pentru prepararea medicamentelor într-o farmacie de spital, policlinică sau farmacie de circuit deschis (publică) nu sunt de aceeași mărime și complexitate ca și în cazul fabricării în industrie, dar farmacistul trebuie să prepare un medicament de calitate.

Div. in d. aeq. = *divide in doses aequales* = divide în doze egale;

D. ad caps. amyl. = *detur ad capsulas amylaceas* = dă în capsule amilacee;

D. s. s. ven. = *detur sub signo veneni* = dă cu etichetă otravă ş.a.

În continuare urmează o serie de instrucţiuni care se referă la modul de administrare:

D. s. = *detur signetur* sau *da signa* = dă şi semnează; sau se eliberează cu eticheta „intern", „extern".

Ex.: D. s. extern, de 3 ori pe zi, câte 2 picături în fiecare ochi.

În cazul în care medicamentul este destinat unui copil, tot aici se specifică şi vârsta acestuia.

Modul de administrare a medicamentelor se scrie în limba română pentru a fi cunoscut de bolnav.

Ex. *Rp*.....

.....

M. f. sol.

D. s. intern, câte o lingură de două ori pe zi

Sau:

Rp.

Propifenazoni	3,00 g
Coffeini	1,00 g
Sacchari lactis	5,00 g

M. f. pulv.

D. d. aeq. nr. X

D. s. intern, câte un caşet, de 3 ori pe zi.

6. ***Subscriptio.*** Denumirea latină pentru ultima parte a reţetei, completată de medic. Cuprinde semnătura şi parafa prescriptorului, data şi ştampila unităţii sanitare. Acestea sunt necesare şi pentru a cunoaşte medicul care a prescris formula, în cazul în care pacientul trebuie să ia legătura cu el. Datele trebuie să fie inteligibile.

Data la care a fost scrisă reţeta este o cerinţă pentru anumite clase de medicamente (ex. cardiotonicele-digitalice).

În general, prescripţiile medicale au un timp de valabilitate limitat, după care nu mai pot fi utilizate; altele sunt reţinute în farmacie.

7. ***Adnotatio, adscriptio*** (lat. ***ad scribo*** = a înscrie), ultima parte a reţetei, care este completată de farmacist, cuprinde: data, ştampila farmaciei, numărul de înregistrare al reţetei, preţul, precum şi o serie de modificări impuse de tehnologia de preparare: corectarea dozelor depăşite, denumirea excipienţilor utilizaţi (în cazul în care nu sunt specificaţi de prescriptor), cantităţile calculate, o serie de adjuvanţi adăugaţi: stabilizanţi, conservanţi, emulgatori etc.

În practică, medicamentele industriale şi oficinale sunt eliberate cu etichete ce conţin numele întreg al produsului; medicamentele magistrale

• ***Sursele de aprovizionare a farmaciilor.*** Aprovizionarea cu medicamente industriale, substanțe farmaceutice și alte produse (ex. parafarmaceutice) se efectuează fie de la depozitele de medicamente ale societăților comerciale (cu denumirea veche de Oficii farmaceutice), fie direct de la producător (firme, fabrici, laboratoare de medicamente etc.).

În cazul aprovizionării cu medicamente din import, investitorul trebuie să obțină acte privind realizarea importului și certificatele de calitate ale produselor respective, cât și actele de înregistrare a acestora la Ministerul Sănătății.

• ***Echipamentul farmaciei.*** Acesta este reprezentat de mobilier, aparatură, veselă și ustensile necesare desfășurării activității specifice de preparare și păstrare a medicamentelor.

Încăperile farmaciei vor fi dotate cu instalații de apă și canalizare, aparate frigorifice, lumină și încălzire adecvate.

Într-o farmacie modernă este necesar următorul echipament pentru prepararea și eliberarea medicamentelor:

- Suprafață de lucru corespunzătoare.
- Sursă de apă caldă și rece.
- Robinet cu apă caldă și rece.
- Mijloace pentru fierberea (încălzirea) apei.
- Baie de apă.
- Spații de depozitare pentru materii prime, produse elaborate și produse industriale.
- Frigider.
- Agitator electric.
- Balanțe corespunzătoare.
- Mojare din sticlă și porțelan.
- Pahare Berzelius și flacoane Erlenmayer.
- Vase conice gradate pentru măsurat lichide.
- Pipete gradate.
- Baghete și spatule de sticlă.
- Termometre.
- Recipiente pentru fiecare tip de formă farmaceutică dozată.
- Dispozitive pentru numărarea comprimatelor și capsulelor.
- Etichete.
- Mașină de scris.
- Telefon.
- Surse de informare corespunzătoare: Farmacopee, cărți, reviste, reclame etc.

Toate utilajele, vesela, mobilierul, aparatura trebuie să corespundă normelor în vigoare.

Într-o farmacie publică sau de spital, medicamentele eliberate aparțin următoarelor categorii:

- Forme farmaceutice preparate „ex tempore", după o rețetă (preparate magistrale) sau eliberate la cerere.
- Medicamente cântărite sau măsurate din preparate „stoc" sau „pe lot", realizate la scară redusă în farmacie.
- Medicamente industriale.
- Medicamente oficinale.

De asemenea, complexitatea operațiilor de preparare a medicamentelor în farmaciile de spital este diferită față de farmaciile publice; diferențe există și în ceea ce privește elaborarea preparatelor magistrale și a celor „stoc" sau „pe lot", care se prepară în cantități relativ mari.

Preparatele magistrale trebuie să fie efectuate direct de către farmacist sau sub supravegherea sa. Eliberarea medicamentelor poate fi efectuată de către personalul farmaceutic cu studii medii, dar farmacistul are răspunderea morală (juridică) și materială pentru orice preparare sau eliberare realizată în farmacie.

Pentru preparatele oficinale sau „pe lot", farmacistul are obligația să urmărească realizarea lor, după tehnologiile stabilite, în spațiile destinate, cu materii prime și materiale corespunzătoare, pentru a asigura calitatea medicamentelor.

- ***Spațiul*** în care se desfășoară activitatea farmaciei trebuie să asigure, prin organizare, ordine și curățenie, funcționalitatea procesului de lucru, ținând seama de destinația fiecărui compartiment (oficina, camera de receptură, laboratorul, boxa sterilă, depozitul, camera de gardă, birou etc.), cât și condiții corespunzătoare de mediu atât pentru personal cât și pentru medicamente.

Oficina reprezintă farmacia propriu-zisă, compartimentul de eliberare a medicamentelor industriale, oficinale și magistrale, unde farmacistul vine în contact direct cu publicul.

Camera de receptură este compartimentul destinat preparării medicamentelor magistrale.

Laboratorul servește la elaborarea preparatelor oficinale (preparate galenice) sau a unor cantități mai mari de medicamente, numite „pe lot".

Boxa sterilă este compartimentul rezervat pentru forme farmaceutice sterile (colire, unguente, pudre etc.).

Depozitul este format, în general, din mai multe compartimente, destinate păstrării medicamentelor industriale și a produselor parafarmaceutice.

Perioada de valabilitate a unui medicament preparat în farmacie poate fi fixată prin teste de stabilitate efectuate în condițiile obișnuite de păstrare sau prin teste de îmbătrânire accelerată.

Unde este cazul, se precizează termenul de valabilitate pentru medicamentul în ambalaj nedesfăcut cât şi timpul de păstrare, după deschiderea recipientului.

Pentru elaborarea medicamentelor din farmacie se vor respecta următoarele proceduri:

- Citirea prescripției.
- Prepararea şi eliberarea medicamentului.
- Acordarea sfaturilor necesare pecientului.
- Înregistrarea rețetei, aplicarea ştampilei, verificarea calculului prețului.
- Dispoziții privind rețeta.

1. ***Citirea prescripției.*** La primirea rețetei, farmacistul sau asistentul de farmacie verifică dacă aceasta a fost corect formulată de medic, scrisă citeț, pentru a nu exista posibilitatea interpretării greşite a denumirii medicamentelor prescrise sau a substanțelor componente ale unei formule magistrale.

În acest control, farmacistul sau asistentul de farmacie trebuie să observe dacă în preparatul magistral sunt incompatibilități fizico-chimice sau terapeutice şi dacă diferitele medicamente prescrise pentru acelaşi pacient nu interacționează între ele, în detrimentul pacientului.

Rețetele care conțin stupefiante trebuie să prezinte timbru sec. Pentru rețetele care conțin substanțe toxice, cantitatea trebuie să fie înscrisă în cifre şi litere; ea se va sublinia cu albastru, iar pentru stupefiante, cu roşu, cu scopul de a atrage atenția preparatorului.

Pe rețetă nu se vor elibera stupefiante în cantitate mai mare decât pentru 3 (trei) zile, chiar dacă medicul scrie „sic volo" (aşa vreau); se admit excepțiile stabilite de lege.

2. ***Prepararea şi eliberarea medicamentelor.*** Acestea cuprind o serie de etape importante ca:

- Verificarea din nou a tuturor calculelor.
- Verificarea condițiilor de păstrare.
- Alegerea recipientului de condiționare şi a ambalajului.
- Scrierea etichetei.
- Prepararea medicamentului magistral sau oficinal, respectiv selectarea medicamentului industrial.
- Condiționarea şi ambalarea medicamentelor.
- Verificarea preparatului finit.
- Eliberarea către bolnav.

Medicamentele industriale şi produsele parafarmaceutice vor fi grupate şi depozitate, pe forme farmaceutice, în ordine alfabetică şi în funcţie de calea de administrare (separat pentru uz intern şi separat pentru uz extern) şi de termenul de valabilitate, data fabricării.

De asemenea, pentru depozitarea medicamentelor toxice şi stupefiante, farmacia va fi dotată cu mobilierul necesar, conform reglementărilor în vigoare.

O farmacie, în care prepararea (elaborarea) se efectuează la scară mare, va necesita o dotare mai complexă decât o farmacie în care predomină distribuirea (eliberarea) de medicamente industriale.

Tot echipamentul va fi menţinut în stare de funcţionare corectă, iar controlul curăţeniei acestuia va fi efectuat înainte de fiecare utilizare.

• ***Personalul farmaciei.*** Farmacia trebuie să dispună de un număr corespunzător de personal:

– bine instruit: farmacişti, tehnicieni şi personal auxiliar;

– cu igienă ridicată şi în completă stare de sănătate;

– cu îmbrăcăminte de protecţie (halat, bonetă etc.).

Atribuţiile farmacistului faţă de pacient vor fi prezentate în continuare la punctul 7.3.3. ***Sfătuirea pacientului.***

• ***Procedee de control.*** Toate materiile prime achiziţionate pentru prepararea şi condiţionarea medicamentelor în farmacie trebuie să corespundă condiţiilor de calitate. Dacă este posibil se efectuează un control al materiilor prime chiar în farmacie (masa de analiză).

Materiile prime trebuie să prezinte un buletin de analiză, pe care să fie înscrisă data expirării; ele se vor păstra în depozitul farmaciei, în condiţii corespunzătoare (cele de uz intern separat de cele de uz extern etc.).

• ***Metode de preparare.*** Toate procedeele de preparare se bazează pe o documentare completă, pentru a realiza o formulă magistrală sau una oficinală; fiecare formă farmaceutică are o tehnologie de preparare adecvată.

• ***Condiţionare.*** Pentru fiecare formă farmaceutică se aleg recipientul de condiţionare primară şi accesoriile (dop, subcapac, capac, picător etc) potrivite; ele trebuie să corespundă standardelor legale. Pe recipient trebuie să fie aplicată eticheta imediat după umplere.

• ***Depozitare.*** Condiţiile de păstrare (depozitare) trebuie astfel alese încât să prevină contaminarea cu microorganisme, fungi, să reducă posibilităţile de degradare a preparatelor şi să permită o durată maximă de valabilitate.

Pentru formele farmaceutice oficinale, monografiile din farmacopee prevăd condiţiile de păstrare; în cazul formelor farmaceutice neoficinale, se va ţine seama de stabilitatea substanţelor medicamentoase.

În farmaciile publice, pe rețetă se efectuează și calculul pentru costul medicamentului.

Pe rețetă se aplică ștampila farmaciei, numărul de înregistrare, data eliberării. Dacă o rețetă este repetabilă, se va nota și data, de câte ori a fost eliberată.

În funcție de tipul de prescripție, pentru rețete se indică păstrarea un anumit timp, returnarea la pacient sau reținerea în farmacie. Pentru rețetele care se rețin la farmacie se pot elibera copii, scrise citeț și cu ștampila unității.

Ultima etapă o constituie eliberarea medicamentului, direct pacientului; excepții fac bolnavii din spitale, care primesc medicamentele de la personalul medical. Înainte de eliberare se vor controla din nou numele pacientului și adresa scrise pe prescripție.

O dată cu aceasta, farmacistul poate completa informațiile date pe etichetă și poate da orice alte informații verbale suplimentare, dacă le consideră necesare pentru sfătuirea pacientului.

Etichetarea medicamentelor eliberate

Etichetarea trebuie să furnizeze pacientului toate informațiile necesare în vederea administrării și păstrării medicamentului.

Acestea sunt:

– informații generale pentru eliberare;

– etichete cu recomandări și atenționări;

– instrucțiuni speciale pentru etichetarea diferitelor forme farmaceutice.

1. **Informații generale pentru eliberare.** Etichetele pentru medicamentele eliberate trebuie să indice clar:

• ***Numele pacientului căruia i-a fost prescris;*** aceasta pentru a evita confuzia cu alți membri ai familiei care utilizează medicamente similare; de asemenea și adresa pacientului poate figura pe etichetă.

• ***Numele și adresa farmaciei.***

• ***Detalii precise ale conținutului:*** cantitatea, forma farmaceutică, concentrația în substanță medicamentoasă, numărul de unități, seria de fabricare (în cazul în care se eliberează o cantitate dintr-un produs industrial).

• ***Condițiile de păstrare și termenul de valabilitate;*** ideal, medicamentele ar trebui prescrise și eliberate în cantități mici pentru a putea fi utilizate înainte de a se produce deteriorări semnificative. Bolnavului trebuie să i se indice condițiile speciale de păstrare pentru medicamentele magistrale și oficinale; cele industriale au înscrise aceste specificații.

• ***Temperatura.*** În farmacopee și alte documente (norme, STAS-uri, fișe de fabricație) sunt specificate condițiile de păstrare atât pentru

• Se verifică din nou calculele efectuate pentru cantitatea de medicament ce va fi eliberată, în special numărul de zile de tratament. Pentru preparatele realizate „ex tempore" se vor verifica din nou formula, dacă s-au utilizat corect unitățile de măsură, dacă s-au ales substanțele adecvate – diluanți, solvenți, excipienți, adjuvanți etc.

• Aceste informații vor determina alegerea recipientului de condiționare primară, eticheta (uz intern, extern). Recipientul de condiționare se va alege în funcție de stabilitatea substanței active (sticlă brună sau incoloră etc.), de cantitatea de medicament ce se va prepara. Tot acum se aleg şi accesoriile: pipeta, linguriţa, măsuri dozatoare etc.

• Toate etichetele vor fi scrise înaintea preparării medicamentului, verificându-se totodată dozajul şi frecvența administrărilor. Acest procedeu este necesar pentru a evita orice situație periculoasă legată de recipientele fără etichetă completă.

• Medicamentele industriale se selectează din stocul disponibil, alegând forma farmaceutică cu concentrația corespunzătoare; se va controla în același timp şi data de expirare a produsului.

În continuare se vor asigura condițiile necesare de lucru. Nu este permisă efectuarea a două sau mai multor rețete concomitent şi nici nu trebuie să se întrerupă prepararea. Se utilizează aparatura de lucru verificată (ex. balanțe de cântărire), ustensilele curate etc.

Orice modificare adusă formulei magistrale (cu eventualul acord al medicului) se va nota obligatoriu pe rețetă: substanțele solubilizante, conservanții, excipienții folosiți; aceste adnotări sunt necesare pentru uniformitatea medicamentului, în cazul în care se va repeta formula. De asemenea, mențiunile specificate pe rețetă precizează intervențiile efectuate de farmacist, stabilind responsabilitatea acestuia.

• Fiecare preparat magistral este condiționat în recipientul ales; flacoanele, cutiile vor fi curățate la exterior, după umplerea lor, pentru a avea eleganța farmaceutică.

Pe recipient se va aplica eticheta corespunzătoare, la fel şi pentru preparatele oficinale: cu antetul farmaciei, modul de administrare (intern, extern), numărul de înregistrare a rețetei, data şi numele preparatorului, condițiile de păstrare. Se pot aplica şi etichetele speciale unde este cazul: ***„Atenție otravă!"***, sau ***„A se agita înainte de întrebuințare!"***.

Eticheta va fi aplicată numai pe recipientul curat: în general se va fixa doar pe o față a acestuia. Pe recipientele mici (dacă nu există etichete potrivite), pentru a nu omite vreo informație, eticheta se poate fixa pe tot flaconul.

În final, se vor controla din nou prescripția şi recipientul de stocare.

Toate rețetele cu formule magistrale se scriu în registrul de receptură; cele cu toxice sau stupefiante, în registrele special destinate.

Instrucțiunile scrise pe etichetă de către farmacist trebuie să fie clare, concise fără alte interpretări. Ex.: un comprimat de luat înainte de micul dejun creează confuzie pentru pacientul care nu ia masa de dimineață sau trei comprimate pe zi poate fi interpretat ca trei comprimate luate o dată.

În cazul lichidelor este mai corect să se scrie în litere: „două linguriţe a 5-ml" decât 2 × 5 ml.

La formele farmaceutice eterogene lichide (emulsii, aerosoli, suspensii) ***care trebuie agitate înainte de utilizare,*** pentru omogenizare se va scrise obligatoriu pe etichetă: ***„A se agita înainte de întrebuințare!",*** în scopul de a asigura exactitatea dozării.

Administrarea cu apă se indică pentru dozele preparatelor orale solide în scopul de a facilita înghițirea: pulberi, comprimate, caşete amilacee, capsule gelatinoase.

Dacă acestea rămân în esofag pot da o iritație severă. Este important să se bea lichid suficient atât pentru a aduce medicamentul în stomac, în special la pacienții în vârstă sau la cei care stau culcați pe spate, cât şi pentru a facilita dizolvarea preparatului.

2. **Etichete cu recomandări şi atenționări.** Pe eticheta unui medicament se pot înscrie o serie de recomandări ca:

• ***Numai pentru uz extern!*** Aceste etichete se aplică numai pentru preparatele lichide, unguente, supozitoare sau pulberi formulate pentru aplicare externă. În cazul administrării pe mucoase se va specifica aceasta, astfel: ***pentru uz nazal, pentru uz vaginal, pentru uz rectal, pentru aplicare în ureche.***

• ***Nu trebuie înghițite!*** Este cazul preparatelor care se aplică pe piele sau al gargarismelor.

• ***Atenție!*** Această etichetă se aplică pentru produsele care conțin substanțe toxice.

• ***Păstrați ferit de copii!*** În general, toate medicamentele se vor păstra în locuri neaccesibile copiilor pentru a nu da loc la accidente (intoxicații).

• ***Numai pentru uz veterinar!*** O distincție clară se va face pentru medicamentele de uz uman şi cele de uz veterinar. Fabricile producătoare vor specifica această mențiune în mod obligatoriu pe eticheta medicamentului.

Pentru alte medicamente sunt necesare o serie de ***atenționări*** şi ***recomandări*** ca:

• ***Atenție somnolență!*** Pacienții trebuie informați dacă medicamentul pe care-l utilizează poate produce: somnolență, vedere încețoşată, ameteli sau micşorarea atenției la conducerea sau operarea cu maşina, în special în combinații cu alcool. Conducerea sub influența băuturilor

materiile prime cât şi pentru formele farmaceutice. Astfel, un număr de medicamente necesită să fie păstrare la loc răcoros, de preferinţă sub 15°C; altele sunt deformate dacă sunt plasate lângă surse de căldură (ex.: supozitoarele şi ovulele, care se topesc la temperatura corpului); insulina, serurile şi vaccinurile necesită 2–8°C, la frigider (dar nu în congelator!), preparatele cu antibiotice, preparatele cu produse volatile, unele creme necesită de asemenea păstrarea la rece.

• ***Umiditatea.*** Cele mai multe medicamente trebuie păstrate ferit de umiditate; acestea sunt eliberate în recipiente rezistente şi pacientului i se va atrage atenţia să le închidă bine. Pulberile divizate în tradiţionalele pungi de hârtie, capsulele amilacee sau de hârtie vor trebui păstrate la loc uscat.

• ***Lumina.*** Fotoprotecţia se va asigura prin recipiente opace sau de culoare brună (sticlă); o protecţie suplimentară o asigură cutia de carton în care este ambalat recipientul, în cazul medicamentelor industriale. Chiar dacă medicamentele sunt rezistente la lumină, recipientele nu trebuie expuse la lumina solară directă.

• ***Surse de foc.*** Produsele care conţin solvenţi inflamabili în proporţie mare vor purta menţiunea: inflamabil, păstraţi ferit de foc (ex.: preparate cu alcool concentrat, eter, cloroform etc.).

• ***Termenul de valabilitate.*** Acesta reprezintă perioada în care calitatea unui medicament trebuie să rămână în limitele prevăzute; pacientul trebuie să fie informat de timpul după care preparatul trebuie aruncat (utilizarea poate duce la fenomene secundare – reacţii alergice, intoxicaţii chiar). Medicamentele industriale eliberate în recipientele de condiţionare originale prezintă termenul de valabilitate cât şi condiţiile de păstrare înscrise pe etichetă.

Totuşi transferul din recipientul original, în cazul în care medicamentul este diluat sau modificat, reduce semnificativ termenul de stabilitate.

Pentru unele medicamente preparate „ex tempore" în farmacie se prevede un termen arbitrar de 15 zile. Pentru pacienţii care primesc regulat indicaţia, ex.: picături pentru ochi, pe etichetă se va specifica: „a se arunca la 15 zile de la deschiderea flaconului", cât şi data deschiderii.

• ***Instrucţiuni către pacient privind modul de administrare.*** Acestea includ cantitatea de medicament sau concentraţia care trebuie utilizată; frecvenţa şi „timing-ul" de administrare, calea de administrare sau metoda de utilizare.

În mod obişnuit, aceste instrucţiuni sunt prevăzute pe reţetă, iar farmacistul poate completa şi clarifica directivele date de medic. În absenţa unor instrucţiuni complete date de medic se apelează la indicaţiile date de prospecte, agenda medicală, formularul de medicamente etc.

Unele medicamente chelatează calciul, magneziul sau fierul şi au o absorbţie mai scăzută în prezenţa acestor ioni.

Se evită prin administrarea preparatelor incompatibile la o diferenţă de două ore.

Nu luaţi preparate cu fier în acelaşi timp cu acest medicament.

Nu beţi lapte, preparate de fier sau medicamente indigeste în acelaşi timp cu acest medicament.

Unele medicamente indigeste pot duce la ridicarea pH-ului gastric ce poate cauza o eliberare prematură a medicamentelor gastrorezistente.

- ***Instrucţiuni speciale de dozare.***

Nu întrerupeţi administrarea acestor medicamente decât cu avizul medicului.

Luaţi la intervale regulate. Terminaţi tratamentul prescris.

Atenţie. Urmaţi instrucţiunile date pentru acest medicament. Este cazul preparatelor care au date instrucţiuni separate; ex.: anticoagulante orale sau inhibitori de M.A.O. pentru tratamentul cardiacilor.

Să fie aplicate moderat. Această recomandare se indică pentru utilizarea unor produse care în exces dau efecte secundare locale sau absorbţie nedorită prin piele.

- ***Atenţie nu depăşiţi doza recomandată:***

Nu mai mult de... în 24 ore.

Nu mai mult de... în 24 ore sau... în fiecare săptămână.

Aceste etichete se recomandă pentru medicamentele utilizate în tratamentul migrenei acute sau pentru cele la care doza zilnică nu trebuie depăşită.

Sau pentru medicamentele solide în doze unitare ex.:

Să nu se ia mai mult de două comprimate o dată. A nu se lua mai mult de 8 în 24 de ore.

Atenţie, pentru copii aceste doze vor fi modificate.

sau a drogurilor (stupefiante) este o contravenție în multe țări. Astfel se menționează pe eticheta medicamentelor următoarele atenționări:

Atenție pot produce somnolență!

Atenție. Pot produce somnolență.
Nu conduceți sau nu lucrați cu mașina.
Evitați băuturile alcoolice.

Astfel sunt unele hipnotice administrate seara, la culcare pentru a produce somn; totuși somnul persistă și a doua zi și pacientul trebuie avertizat de aceasta.

Atenție. Produce somnolență care persistă în următoarea zi.
Nu conduceți sau nu lucrați cu mașini.
Evitați băuturile alcoolice.

• ***Eventualele interacțiuni cu alimente și băuturi.*** Alcoolul poate provoca reacții ca înroșirea pielii când este administrat cu metronidazol sau clorpropamidă.

Atenție. Evitați băuturile alcoolice.

Produsele care pot cauza iritații gastrointestinale și substanțele care se absorb mai bine în prezența alimentelor (pacientul trebuie informat că „alimente" nu înseamnă că este necesar să ia întreaga masă).

...în timpul mesei sau după masă.

Unele medicamente se absorb numai dacă se administrează înainte de masă.

...cu 1/2 oră înainte de masă.

Antibioticele de uz oral au absorbția semnificativ micșorată de prezența alimentelor și a aciditătii din stomac.

...cu 1 oră înainte de masă sau pe stomacul gol.

• ***Interacțiuni cu alte medicamente.*** Acidul acetilosalicilic sau medicamente cu acțiune similară pot reduce activitatea altor medicamente.

A nu se lua medicamente ca aspirina
când se administrează acest medicament.

CAŞETE	• Introduceţi caşetul în apă pentru câteva secunde, plasaţi-l pe limbă şi înghiţiţi-l cu un pahar cu apă.
CAPSULE	• Înghiţiţi cu o cantitate de apă.
COLODII	• Numai pentru uz extern. • Inflamabil.
COMPRIMATE	• Solubile sau dispersabile. (A se dizolva sau dispersa în apă înainte de înghiţire). • Masticabile. (A se mesteca înainte de înghiţire). • Cu eliberare susţinută, cu înveliş enteric sau cu gust neplăcut. A se înghiţi întregi (a nu se mesteca). • Altele. A se administra cu o cantitate de apă.
CREME	• Numai pentru uz extern. • A se păstra la loc răcoros. • Steril.
CLISME	• Numai pentru uz rectal.
EMULSII	• A se agita înainte de întrebuinţare.
GARGARISME, APE DE GURĂ	• Se vor da indicaţii pentru diluare şi să nu se înghită. după utilizare sau: • A nu se înghiţi în volume mari.
GELURI	• Pentru uz extern. • Steril.
GRANULATE	• A se dizolva sau dispersa în apă înainte de administrare. • A se plasa la baza limbii şi a se înghiţi cu o cantitate de apă.
INHALAŢII	• A nu se înghiţi. • A se agita flaconul. – dacă sunt volatile la temperatura camerei. • A se adăuga o cantitate mică pe un tampon absorbant şi a se inhala vaporii. – sau dacă se adaugă în vapori de apă, fierbinţi. • O linguriţă de lichid se adaugă în 1/2 litru de apă fierbinte, fără să fiarbă şi se inhalează vaporii timp de 5–10 minute.
INSUFLAŢII	• A nu se înghiţi.

• ***Metode speciale de administrare.*** Aceste etichete se vor utiliza pentru preparatele solubile sau pentru cele solide (pulberi, granulate, comprimate, efervescente) ce se vor dispersa (sau dizolva) în apă înainte de administrare:

– dizolvați sau amestecați cu apă înainte de administrare;

– ...cu un pahar cu apă. Această indicație se înscrie pentru medicamentele susceptibile de a cauza iritații gastrointestinale şi care trebuie diluate, sau când este necesară o cantitate mai mare de lichid;

– a se înghiți şi nu mesteca în gură. Este cazul medicamentelor cu înveliş enteric (gastrorezistent), cu eliberare susținută sau gust neplăcut;

– de dizolvat sub limbă; în cazul medicamentelor cu absorbție prin mucoasa sublinguală;

– se dizolvă sub limbă. Nu se transferă din acest recipient. Păstrați bine închis. Aruncați la 8 săptămâni după prima deschidere. Aceste indicații sunt date pentru utilizarea sublinguală a comprimatelor de trinitrat de gliceril; adăugările suplimentare indică volatilitatea substanțelor;

– de supt sau de mestecat în gură. Se referă la preparatele formulate să se dizolve în gură sau pentru comprimate sau tablete de mestecat: pastile, lozengi, dropsuri pentru tuse, gume de mestecat.

• ***Atenție la utilizare.*** Pentru produsele care pot da fotosensibilizare se prevede:

– Evitați expunerea pielii la razele solare sau de lămpi.

– Aceste preparate pot colora urina sau fecalele; eticheta poate fi însoțită de informații verbale asupra efectelor secundare ale medicamentelor (ex.: furazolidon, paracetamol etc.).

– Atenție inflamabil! Păstrați departe de flacără; se aplică pentru produsele cu proporții mari de solvenți inflamabili.

3. ***Instrucțiuni speciale de etichetare pentru tipuri particulare de forme farmaceutice eliberate.*** În diferite farmacopei şi formulare farmaceutice sunt sumarizate următoarele specificări pe eticheta formelor farmaceutice:

AEROSOLII, INHALANȚII	• Recipient presurizat, păstrați ferit de surse de căldură şi sunete. Nu trebuie perforate sau arse nici când sunt goale. • Atenție! Evitați pulverizarea în ochi. Conținut sub presiune. Nu păstrați la temperaturi peste 50°C. Nu perforați şi nu incinerați. Nu le utilizați lângă surse de foc. • Agitați înainte de utilizare. • Urmați instrucțiunile şi nu depăşiți doza prescrisă.
APLICAȚII	• Numai pentru uz extern.

SUPOZITOARE	• Numai pentru uz rectal. • Nu trebuie înghiţite. • A se depozita la loc răcoros. • A se despacheta înainte de utilizare.
SUSPENSII	• A se agita înainte de întrebuinţare. • A se dilua bine şi a se agita (dacă se iau cu apă).

Se recomandă scrierea la maşină a etichetelor sau tipărirea lor.

Tradiţional, etichetele au tipărite numele şi adresa farmaciei, împreună cu alte informaţii standard.

Moderne sunt sistemele computerizate ce permit includerea automată a datelor pe eticheta principală.

Se pot adăuga şi etichete suplimentare.

7.3. Relaţiile asistentului de farmacie cu pacientul

În farmacia publică şi în cea de circuit închis (spital, policlinică, staţionar), rolul esenţial al asistentului de farmacie practician nu constă doar din prepararea şi distribuirea corectă a medicamentelor. Acest rol este însoţit de observaţii, indicaţii şi sfaturi prin care asistentul de farmacie contribuie la o mai bună înţelegere a tratamentului de către pacient şi, în final, la îmbunătăţirea efectului terapeutic, care să-l ducă la însănătoşire şi la dorinţa pacientului de a mai reveni la farmacie.

Relaţiile asistentului de farmacie cu pacientul se referă la:

- Complianţa pacientului.
- Comunicare.
- Sfătuire.

7.3.1. *Complianţa pacientului*

Complianţa pacientului (eng. ***compliance*** = adeziune, aderare) reprezintă buna utilizare a unui medicament de către pacient, cu respectarea prescripţiilor medicale (a sfaturilor medicale sau de sănătate date); în aceasta sunt implicate:

- Bunăvoinţa pacientului.
- Acceptarea regimului alimentar indicat.
- Acceptarea factorilor modului de viaţă ce trebuie urmat.

Definiţia nu implică greşelile ce apar în absenţa complianţei.

Non-complianţa, din punctul de vedere al medicului, constă în renunţarea (neprezentarea) la consultaţiile planificate şi la programele de screening, cu consecinţe negative asupra comportării şi acceptării sfaturilor de îngrijire a sănătăţii. Din punctul de vedere al asistentului de farmacie, complianţa pacientului depinde în mare măsură de comunicarea, de către

LACURI	• Inflamabil.
LINIMENTE, LOȚIUNI	• Numai pentru uz extern. • A se agita flaconul. • A se evita pielea lezată.
OVULE	• Numai pentru uz vaginal. • A nu se înghiți. • A se păstra la loc răcoros. • A se despacheta înainte de inserție.
PASTE	• Numai pentru uz extern.
PICĂTURI PENTRU OCHI	• A se evita contaminarea în timpul utilizării. • A se arunca după 15 zile de la prima deschidere. • Steril. • A se arunca după 24 ore de la prima deschidere. dacă nu are conservanți.
PICĂTURI PENTRU NAS	• Numai pentru uz extern. • A nu se administra intern. • A se evita utilizarea prelungită sau excesivă.
PICĂTURI PENTRU URECHE	• Numai pentru uz extern. • A se încălzi la temperatura corpului înainte de utilizare.
PUDRE	• Numai pentru uz extern. • Steril. • A nu se aplica pe suprafețe umede.
PULBERI ORALE	• Pulberile vor fi agitate cu apă înainte de înghițire. sau plasate la baza limbii şi înghițite cu o cantitate de apă. • Pulberile efervescente vor fi dizolvate în apă înainte de administrare. • Pulberile nedivizate se vor măsura cu o linguriță de 5 ml şi se vor dizolva sau dispersa în apă înainte de înghițire.
SOLUȚII	– pentru aplicare externă. • Numai pentru uz extern. – dacă nu trebuie luat pe cale orală. • Nu se vor administra oral. • Steril – dar nu trebuie utilizate pentru injecții.

În această informație, după JEPSON (1990), cele mai importante indicații pe care le dă asistentul de farmacie bolnavului sunt următoarele:

– forma farmaceutică a medicamentului și identitatea lui;
– intenția utilizării și acțiunea urmărită;
– modul de administrare;
– doza sau cantitatea de medicament ce trebuie utilizată;
– frecvența și timpul corect de administrare sau utilizare (programul, orarul de administrare: la câte ore și dacă medicamentele se administrează înainte, după sau în timpul meselor; numai în cursul zilei sau și noaptea);
– doza terapeutică maximă pentru 24 ore;
– durata tratamentului;
– efectele secundare să fie minimalizate;
– efectele secundare observate în cursul tratamentului să fie prezentate medicului (comisiei de farmacovigilență);
– medicamentele, alimentele sau activitățile care trebuie să fie evitate de pacient în timpul tratamentului;
– acțiunea la care se ajunge în eventualitatea administrării unei doze greșite;
– păstrarea medicamentului: în general, la loc uscat, ferit de lumină;
– aruncarea medicamentului rămas neutilizat după expirarea termenului de valabilitate;
– programarea la farmacie, pentru o nouă eliberare, în cazul în care farmacistul a indicat medicamentul;
– scopul tratamentului.

Esențial este ca asistentul de farmacie să se asigure că pacientul cunoaște și înțelege suficient efectul și utilizarea nepericuloasă a medicamentului eliberat.

Prin relațiile cu pacienții care vin permanent la farmacie, asistentul de farmacie trebuie să poată stabili în memoria acestora confidența profesională cât și încrederea consumatorului în medicamentul utilizat.

7.3.2. *Comunicarea*

Comunicarea este definită ca totalitatea mijloacelor prin care informația trece de la asistentul de farmacie la pacient. Este necesar ca asistentul de farmacie să se asigure că informația primită și înțeleasă de pacient este identică cu cea acordată de el.

FLETCHER (citat de JEPSON – 1990) consideră că pentru succesul comunicării sunt necesare următoarele:

- Scopul comunicării nu este de a da un mesaj ci de a urmări efectul ei la primitor, prin cunoașterea atitudinii lui sau a comportării;
- O bună comunicare este dificilă.
- Comunicarea trebuie să fie clară, pe înțelesul, interesul, scopul și necesitățile pacientului care o primește.
- Comunicarea nu se bazează numai pe cuvinte, ci și pe atitudini, expresii și gesturi ce însoțesc sfaturile date de farmacist.

acesta, a informațiilor necesare bolnavului pentru o utilizare corectă a medicamentului, completată de un sfat sau o indicație adecvată.

În ceea ce privește implicarea asistentului de farmacie în echipa primară de îngrijire a sănătății, aceasta este astăzi din ce în ce mai mult recunoscută, cea mai constructivă contribuție a asistentului de farmacie constituind-o informația corectă, dată în momentul corespunzător.

Participarea activă a pacientului la tratamentul său poate fi influențată de factori care limitează și inhibă sau măresc și încurajează complianța.

JEPSON M. H. (1990) clasifică acești factori în două grupe:

– ***factori inhibitori:*** caracteristicile personale, ca disperarea, neîncrederea, cât și factorii socio-culturali: boala ca scuză, fatalismul;

– ***factori limitanți,*** care se suprapun peste primii: izolarea socială, anxietatea, durata bolii, sărăcia, informarea greșită.

Factorul cheie în promovarea și încurajarea tratamentului pacientului este motivația, asistentul de farmacie putând să descopere că non-complianța este direct relatată prin următoarele cazuri:

– dificultatea de a păstra regimul de dozare (administrare) a medicamentului, datorită stilului de viață. Exemple: medicamentele lichide nu pot fi luate la fel de ușor în unele ocupații profesionale, așa cum sunt comprimatele. De asemenea, mulți pacienți consideră că-și amintesc mai ușor să ia medicamentele la orele mesei;

– regimul de administrare a medicamentelor este prea complicat și adeseori nu este înțeles de către pacient. Este cazul când pacientul este în vârstă și are de luat mai multe medicamente, pentru tratamentul mai multor boli. Asistentul de farmacie va trebui să-i scrie o listă pacientului, cu ordinea de administrare a medicamentelor și orele la care să le ia. Este posibil ca pacientul să recurgă la ajutorul familiei, pentru programarea medicamentelor. În acest caz, o foarte mare importanță pentru efectuarea tratamentului o prezintă comunicarea medic-asistent de farmacie și asistent de farmacie-pacient;

– lista sfaturilor într-o prescriere sau medicație;

– influența unei informări incorecte, prin eliberarea medicamentului la un membru al familiei sau prieteni, care nu reușesc să dea indicațiile corecte pacientului;

– apariția recipientelor rezistente la deschiderea de către copii a contribuit adeseori la non-complianță, deoarece pacienții, în special cei în vârstă, au avut probleme cu deschiderea acestor flacoane. Rolul asistentului de farmacie constă în lămurirea pacientului cu privire la contribuția semnificativă pe care o prezintă aceste recipiente la scăderea mortalității copiilor, datorită otrăvirilor accidentale.

Contribuția asistentului de farmacie la complianță. Cea mai constructivă influență asupra complianței, pe care o poate avea asistentul de farmacie, o constituie deci informația corectă și la momentul necesar.

o dată cu recipientul de condiționare primară. Fiind frumos redactate, cu litere de tipar și în mai multe limbi, mai nou și colorate și cu ilustrații grafice clare, prospectele permit o bună înțelegere a tratamentului.

În general, se utilizează două tipuri de prospecte:

• Cele care semnalează posibilele efecte secundare, regimul alimentar sau alte medicamente contraindicate, dozajul de urmat, preveniri asupra întrebuințării greșite, riscuri, păstrarea medicamentelor etc.

• Cele care asigură administrarea corectă și efectivă a unui medicament, cu o formă particulară de prezentare; este cazul pentru: unguente oftalmice, inhalații, aerosoli, supozitoare, capsule vaginale etc. (fig. 7).

În diferite țări sunt tipărite etichete cu instrucțiuni speciale ce se aplică pe recipientul cu medicamente.

Prospectele trebuie redactate cu atenție, în propoziții scurte, evitând termenii tehnico-medicali. De ex. indicația: „Instilați o picătură în sacul conjunctival" se va înlocui cu „Puneți câte o picătură în fiecare ochi".

Design-ul prospectului ține seama de o serie de factori: pagina și mărimea ei, linia spațiului, marginea, culoarea, contrastul, ilustrații și grafice.

Unele companii farmaceutice realizează prospectul unui medicament în mai multe limbi.

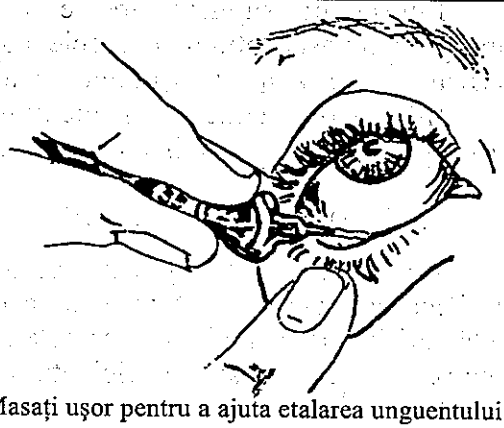
În figura 8 este prezentată o informație care poate fi condensată pe un prospect de 105 × 150 mm.

Note pentru pacient

Cum se aplică unguentul oftalmic

1. Mai întâi spălați mâinile și apoi curățați cu grijă pleoapele.
2. Apoi, trageți ușor și coborâți pleoapa inferioară, priviți în sus.
3. Plasați unguentul, atent, în strat subțire, de-a lungul pleoapei inferioare. Evitați să atingeți pleoapa cu tubul.

ILUSTRAȚIA ALĂTURI



4. Apoi, închideți ochiul și mișcați globul ocular dintr-o parte în alta. Masați ușor pentru a ajuta etalarea unguentului. Inițial vederea dvs. poate fi voalată dar veți vedea clar prin clipire.

NU FRECAȚI OCHIUL ÎN ACEASTĂ ETAPĂ

Asigurați-vă până în final de efectuarea tratamentului.

Nu utilizați unguentul oftalmic împreună cu alte persoane.

Păstrați la loc rece și întuneric.

PĂSTRAȚI MEDICAMENTELE FERITE DE COPII

(Pharmacy Practice Group, University of Aston in Birmingham)

Fig. 8. – *Prospect cu informații pentru pacient* (Collett D. M. – 1990).

• Pentru a fi siguri de succesul comunicării, este necesară o informație imediată despre efectul ei.

În acest scop, fabricile de medicamente au imaginat și prezentat utilizări ingenioase ca suport pentru comunicările verbale, cât și etichete medicale speciale (ex.: pentru nevăzători). S-a creat câte un design pentru tratamente speciale, care conțin în cutia cu medicament și un calendar, iar medicația este compartimentată și etichetată în ordinea administrării, pentru a stimula încrederea pacientului în tratamentul pe care-l efectuează.

Prospecte pentru medicamente

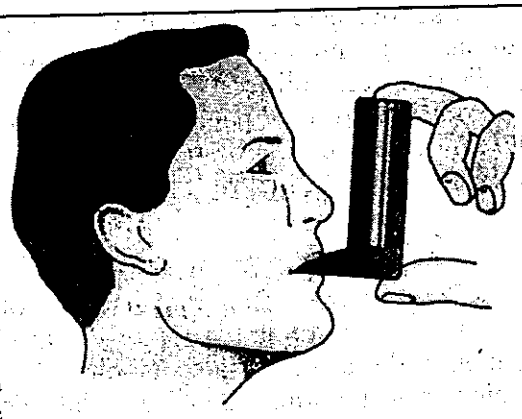
Un loc important în comunicarea informațiilor către pacient îl ocupă prospectul medicamentului; el include o serie de detalii cu privire la etichetarea medicamentului, accesorii pentru administrare. Cele mai moderne prospecte includ și ilustrații care oferă un real ajutor administrării medicamentului de către pacient, indiferent de limba în care este scris.

Prospectele care însoțesc medicamentul au fost dezvoltate ca o necesitate, deoarece dimensiunile celor mai multe recipiente sunt insuficiente pentru a cuprinde toate informațiile necesare ce trebuie comunicate pacientului.

Prospectele au apărut o dată cu medicamentul industrial, fabricile de medicamente utilizând prospectul introdus în cutia produsului (ambalaj),

Note pentru pacient
Cum se utilizează inhalantul
Pentru a obține un beneficiu maxim cu inhalatorul urmați instrucțiunile:

1. Agitați inhalatorul întotdeauna înainte de utilizare.
2. Respirați puternic înainte de a plasa piesa în gură.
3. Înclinați ușor capul în spate astfel ca medicamentul să ajungă în final în plămânii dvs., nu în gură.
4. Inspirați și inhalați astfel ca medicamentul să pătrundă adânc în plămâni.



5. Țineți respirația un timp cât mai lung posibil și apoi respirați încet.

Este necesar ca acei ce folosesc pentru prima oară acest procedeu să nu activeze inhalatorul înainte de a fi siguri că știu să-l utilizeze.

Întotdeauna se va utiliza un inhalator uscat și, după utilizare, partea ce se introduce în gură trebuie detașată și spălată bine, apoi uscată complet.

Păstrați toate medicamentele în afara posibilității de a ajunge la copii

(Pharmacy Practice Group, University of Aston in Birmingham)

Fig. 7. – *Exemplu de prospect, cu indicații de utilizare* (Collett D. M. – 1990).

amicală asistent de farmacie-pacient, punând suficient accent pe primirea şi ascultarea cu atenţie, răbdare şi calm a grijilor, îndoielilor, nelămuririlor pacientului sau ale cumpărătorului.

Acest act presupune deci ca asistentul de farmacie practician să petreacă mai mult timp cu educarea pacienţilor care vin la farmacie, prin acordarea de ***sfaturi*** şi ***consultaţii privind medicamentul,*** acţiunea fiind recunoscută ca o prioritate profesională.

Astăzi acest rol al asistentului de farmacie s-a diversificat. Asistenţii de farmacie se consultă cu medicii, cu farmaciştii şi pacienţii nu numai în ceea ce priveşte prescrierea şi administrarea medicamentelor, dar şi în depistarea reacţiilor adverse ale acestora, permiţându-le astfel să participe la studiile de farmacovigilenţă.

Asistentul de farmacie trebuie să sfătuiască pacienţii cu privire la medicamentele care se eliberează fără prescripţie medicală, având grijă să indice eventualele reacţii secundare şi simptome care pot apărea în cursul tratamentului.

De asemenea, asistentul de farmacie poate contribui la procedurile de stabilire şi selectare de diagnostic, la asigurarea serviciilor farmaceutice la domiciliul bolnavului, având deci, alături de medic, un rol important în educaţia sanitară.

O bună sfătuire a pacientului depinde de:

- Educarea pacientului.
- Mediul înconjurător.
- Personal.

Educarea pacientului. În general, se consideră că aceasta reprezintă cea mai importantă variabilă care influenţează complianţa.

Informaţia dată de asistentul de farmacie furnizează pacientului date despre medicament, dar ea trebuie înţeleasă. Dacă medicaţia a fost prescrisă, informaţia dată de asistentul de farmacie trebuie să întărească şi să completeze instrucţiunile medicului.

După cum a constatat PETERSON (1981), cei mai mulţi pacienţi reţin numai ultima parte a indicaţiilor acordate de asistenţii de farmacie, de aceea WARDEN-FLOOD (1984) a recomandat ca informaţiile cele mai importante să fie repetate pacientului de către asistentul de farmacie, în final, pentru a fi sigur că acesta a înţeles foarte bine toate indicaţiile.

JEPSON (1990) consideră că printre factorii care intervin în relaţia asistent de farmacie-pacient şi deci conduc la nereuşita consultaţiei date de asistentul de farmacie sunt:

- Pacientul este, cel mai frecvent, nervos sau înspăimântat pentru a mai pune întrebări;
- Pacientul face greşeala de a nu pune întrebări, pentru a nu părea ignorant;

Dispozitive speciale de ambalare

Diferite laboratoare de medicamente utilizează ambalaje de plastomeri, cu compartimente, etichetate fiecare cu timpul de administrare: dimineața, la prânz, seara sau cu zilele săptămânii sau din lună când se utilizează (pentru anticoncepționale). Există dispozitive de eliberare pentru nevăzători (în sistemul Braille). Numeroase alte dispozitive sunt disponibile pentru a fi aplicate în comunități, cu pacienți infirmi, în vârstă, unde li se prepară medicația, ce include medicamente lichide, măsurate în cupe speciale, acoperite cu capac, de diferite capacități și colorate diferit.

Acolo unde este posibil, se apelează la membrii familiei care, prin sfaturile date, pot să încurajeze, să înțeleagă pacientul și, dacă este necesar, să supravegheze administarea medicamentelor.

În concluzie, comunicarea către pacient, pentru a conduce la folosirea efectivă și în siguranță a medicamentelor, trebuie să cuprindă următoarele informații principale:

- Cum și când să ia/utilizeze medicamentul.
- Cât ia/folosește.
- Cât timp să continue tratamentul.
- Ce să facă dacă a uitat să ia/folosească medicamentul.
- Ce să facă dacă ceva este greșit.
- Poate să conducă mașina?
- Este în siguranță dacă consumă băuturi alcoolice?

Informațiile suplimentare de pe eticheta recipientului vor fi date oral, de către asistentul de farmacie, adăugând și alte explicații auxiliare, pentru a îmbunătăți cunoștințele pacientului.

Informarea (educarea pacientului) și motivația pacientului vor dovedi importanța complianței prin rezultatele obținute.

7.3.3. *Sfătuirea pacientului*

Acest act implică adeseori acordarea sfatului de către farmacist și verificarea dacă a fost înțeles, ascultând cu simpatie îndoielile, nelămuririle, problemele sau punctele de vedere personale ale pacientului. Pentru ca sfătuirea să fie eficientă, este foarte important ca ea să fie acordată într-un mediu înconjurător corespunzător.

Termenul de sfătuire este folosit pentru a desemna interacția, relația cordială, empatică, ce trebuie să existe între asistentul de farmacie și pacient sau cumpărător, în timpul când acesta transmite informația despre medicament sau despre cum trebuie să fie utilizat.

O mare atenție trebuie acordată și cumpărătorului, care va transfera bolnavului informațiile primite.

Cei mai mulți asistenți de farmacie sunt conștienți de felul în care trebuie să dea sfaturile pentru a avea succes, stabilind astfel o relație

pacient şi de colaboratorii săi trebuie să fie prietenoasă, sinceră şi empatică.

În concluzie, în sfătuirea pacientului, asistentul de farmacie trebuie să se comporte în conformitate cu etica profesională, să-l asculte atent şi cu grijă pe pacient, să-i studieze gesturile: orice teamă, necunoaştere a tratamentului trebuie luate în considerare cu seriozitate şi discutate pe larg, înainte de a transmite informaţia adecvată.

Sfătuirea (consultaţia), influenţând foarte mult complianţa, ajută deci la stabilirea unei relaţii continue şi de calitate asistent de farmacie-pacient.

• Pacientul este confuz în ceea ce priveşte terminologia medicală (asistentul de farmacie are marele rol de a explica termenii pe înţelesul pacientului);

• Pacientul nu apreciază importanţa informaţiei primite;

• Medicul sau asistentul de farmacie nu au sau au prea puţin timp să explice instrucţiunile adecvate pacientului;

• Consultaţia este terminată în grabă, asistentul de farmacie înmânând medicamentele fără să dea nici o explicaţie pacientului.

Asistentul de farmacie are responsabilitatea ca, în cazul în care există deficienţe în relaţia medic-pacient, să se asigure că pacientul a înţeles imediat toate informaţiile cu privire la regimul medicamentului prescris. El trebuie să utilizeze cuvinte simple, potrivite cu pacientul, sau comunicări tehnice scrise sau audiovizuale pentru a reinforma sau educa pacientul să înţeleagă medicaţia.

Mediul înconjurător în care se acordă sfaturile. Acesta cuprinde: spaţiul, mobilierul, intimitatea care se creează, zgomotele putând fi influenţe negative. În unele ţări, pentru acordarea sfaturilor este rezervat un compartiment separat, cu lumină redusă, spre a crea intimitate şi încredere pacientului.

Mobilierul din farmacie, masa însăşi pot fi o barieră şi inhibă pacientul pentru o bună comunicare sau recepţie a informaţiilor acordate de asistentul de farmacie. Aceste bariere pot fi înlăturate, dacă asistentul de farmacie vine alături de pacient şi discută cu el în particular. De exemplu, farmacia poate fi un cadru adecvat pentru o consultaţie discretă privind administrarea ovulelor sau supozitoarelor.

Personalul din farmacie. Halatul alb şi curat conferă o imagine profesională care ajută pacientul, îl relaxează şi-i dă încredere şi speranţe.

Un alt factor major care contribuie la eficacitatea comunicării şi sfătuirii pacientului îl constituie comportarea asistentului de farmacie. Acesta nu trebuie să se abată niciodată de la normele de etică profesională.

Pe lângă sfaturile şi indicaţiile date de asistentul de farmacie, sunt importante şi formele de comunicare neverbale, care includ: gesturi, expresia feţei, apropierea de pacient, mişcarea ochilor, mişcarea capului, poziţia asistentului de farmacie. Dintre acestea, poziţia fizică are un mare rol: asistentul de farmacie trebuie să se afle la o distanţă confortabilă de pacient – nici prea aproape, dar nici prea departe, pentru a face conversaţia eficace. De asemenea, vocea asistentului de farmacie trebuie să fie întotdeauna calmă, caldă, personală şi cu un vocabular pe înţelesul pacientului.

Privirea este şi ea importantă; ticurile verbale sau fizice distrag atenţia pacientului. Toată comportarea asistentului de farmacie faţă de

metalică, fixată pe o cutie acoperită uneori cu o placă de marmoră, având 2 sau 3 sertare (fig. 9). La partea superioară a coloanei este aşezată pe un cuţit o pârghie metalică, formată din două braţe perfect egale, având la extremităţi atârnate pe cuţite două platane egale ca greutate. Unele balanţe au şi un dispozitiv cu care se pot bloca pentru a nu oscila liber, fapt care menajează cuţitele de frecare inutilă. Când balanţele nu au un dispozitiv de blocare, se aşază pe unul dintre platanele balanţei o greutate, tot timpul cât sunt în repaus.

Echilibrul balanţei este semnalat de un indicator fixat în mijlocul pârghiei şi care pendulează împreună cu acesta în faţa unui cadran gradat. Balanţa are un echilibru satisfăcător, când oscilaţiile indicatorului sunt uniforme faţă de centrul cadranului. Echilibrul balanţei trebuie verificat înaintea fiecărei cântăriri.

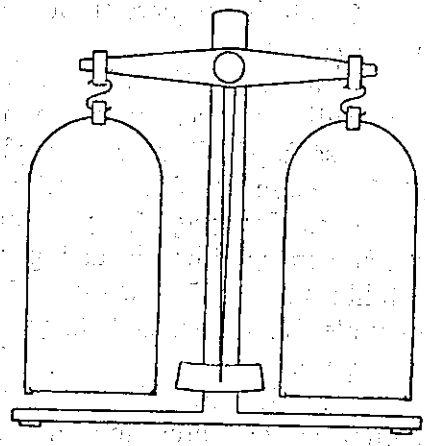


Fig. 9. – *Balanţă de reptură.*

Balanţa cu terezii se compune dintr-un sistem de pârghii care susţin două platane aşezate orizontal. Aceste balanţe au limite de încărcare între 100 şi 5.000 g.

Balanţele speciale de receptură. cântăresc greutăţi între 0,5 şi 100 g. Ele sunt fie de tipul balanţelor cu coloană, fie de tipul balanţei cu terezii (Roberval).

Balanţe de mână (cumpăna de mână) se întrebuinţează pentru cântărirea medicamentelor în cantităţi mici, între 0,1–1 g; 0,01–5 g; 0,1–10 g. Se compune dintr-o pârghie suspendată cu ajutorul unui cuţit într-o furcă metalică terminată cu un inel (fig. 10). La extremităţile pârghiei sunt atârnate, cu ajutorul a trei şnururi, câte un platan de celuloid sau de material plastic. Există cumpene de mână cu greutăţi la care determinarea greutăţii se face punând pe unul din talere corpul de cântărit, iar pe celălalt greutăţile corespunzătoare. Mai adesea, cumpenele de mână sunt prevăzute cu un cursor sau călăreţ.

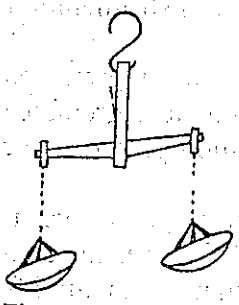


Fig. 10. – *Cumpănă de mână.*

Acesta alunecă pe unul din braţele cumpenii, care este gradat şi indică greutatea. Cumpenele de mână sunt de diferite mărimi, de obicei având limita de încărcare de 0,25; 0,5; 1; 5 şi 10 g. Cântărirea se face ţinând în mâna stângă inelul, în timp ce în mâna dreaptă se face manevrarea cursorului, încărcarea şi descărcarea platanului.

CAPITOLUL 2

Operații generale

1. Cântărirea și măsurarea în farmacie

Între măsurile fizice care interesează farmacia în legătură cu cunoașterea și determinarea cantităților substanțelor medicamentoase figurează ***măsurarea masei (greutății), volumului, temperaturii, presiunii, determinarea densității, punctului de topire, de fierbere, a vâscozității, unele proprietăți optice*** etc. Dintre acestea, determinarea greutății și volumului sunt cele mai uzuale.

Prepararea corectă a medicamentelor presupune ca o condiție esențială, cunoașterea aspectelor teoretice și practice ***ale cântăririi*** substanțelor medicamentoase. De aceea, nu este întâmplător că emblema profesiunii a fost aleasă adesea balanța. În general se poate spune că majoritatea operațiilor farmaceutice sunt precedate de cântărirea sau măsurarea volumelor substanțelor sau a preparatelor luate în lucru.

Măsurarea este operația fizică prin care se determină o mărime necunoscută, în raport cu altă mărime luată ca unitate, ambele fiind de aceeași natură. De exemplu, o lungime se determină comparativ cu unitatea de măsură „metrul", o greutate comparativ cu unitatea de măsură „kilogramul" etc. În farmacie se folosesc măsuri și greutăți ale sistemului C.G.S. (centimetru, gram, secundă), cu multiplii și submultiplii acestora.

Cântărirea este operația prin care se determină greutatea unui corp cu ajutorul balanței și greutăților corespunzătoare sistemului de măsuri și greutăți adoptat. Unitatea de măsură pentru greutate în țara noastră este ***gramul,*** cu multiplii și submultiplii săi.

Balanțe. Pentru cântărire, în farmacie se folosesc balanțe de mână (cumpene de mână), balanțe cu coloană (balanțe de receptură) și balanțe cu terezii. În laboratoare se folosesc și balanțe analitice. Balanțele sunt instrumentele de măsură cele mai importante pentru practica farmaceutică.

Balanța cu coloană sau balanța de receptură. Se întrebuințează pentru cântăriri între 10 și 1.000 g. Este formată dintr-o coloană verticală

Pentru a verifica justețea balanței se stabilește echilibrul balanței neîncărcate, apoi al balanței încărcate cu câte 100 g și, respectiv, 1.000 g în fiecare platan. Se observă oscilațiile balanței și poziția în care se oprește acul indicator. Pozițiile de echilibru succesive pentru aceeași încărcătură pot avea o abatere între ele de cel mult 1/4 dintr-o gradație a scării de 0,5 mm.

Sensibilitatea se încearcă adăugând pe unul din talerele balanței aflate în echilibru o greutate pentru ca acul indicator să se deplaseze cu o diviziune a scării (2 mm) de la poziția de echilibru.

Balanța este cu atât mai sensibilă, cu cât va fi mai mică greutatea folosită în acest scop. Sensibilitatea se poate determina cu balanța încărcată cu 1/10 din sarcina maximă sau încărcată la limita de încărcare. Astfel, pentru o balanță cu limita de încărcare maximă de 1 kg, greutatea minimă pentru a deplasa acul indicator cu cel puțin o gradație (2 mm) va fi: maximum 50 mg când este în echilibru fără greutăți, cel mult 100 mg la încărcarea de câte 100 g pe fiecare taler și maximum 300 mg la încărcarea maximă. După un timp de uzură, această sensibilitate poate scădea la jumătate, fără ca precizia de cântărire cerută să sufere în mod practic.

Controlul balanțelor de mână se face în mod asemănător. Pentru ca o balanță să se păstreze în bune condiții trebuie respectate următoarele reguli:

– să fie ferită de variații mari de temperatură și de umiditate;

– cuțitele și lăcașul acestora să fie protejate de acțiuni mecanice blocând balanța în stare de repaus și având grijă să nu fie depășită limita de încărcare;

– pârghiile să fie șterse de praf cu o cârpă moale, îmbibată în petrol;

– cuțitele să fie șterse cu o cârpă moale, curată și uscată sau cu o pensulă moale, uscată, iar coloanele nichelate se șterg cu carbonat de calciu;

– cumpenele de mână se păstrează în cutii de carton sau suspendate într-un cui.

Pentru a se realiza o cântărire precisă și sigură, este nevoie de o anumită experiență. Un profesionist experimentat poate să remarce cu destulă ușurință orice defecțiune a balanței cu care lucrează.

Cântărirea trebuie executată cu cea mai mare atenție. O cântărire greșită poate să ducă la urmări serioase, uneori de-a dreptul primejdioase, datorită modificărilor dozelor de medicamente.

1.1. **Reguli practice pentru cântărire**

La cântărire trebuie să se țină seama de următoarele norme:

– în determinările ce se fac conform farmacopeei se vor folosi numai balanțe în prealabil verificate de Direcția generală de metrologie;

Balanțele analitice se întrebuințează pentru cântăriri foarte exacte, având o sensibilitate de ordinul zecimii de miligram. Au o construcție asemănătoare balanțelor cu coloană. Când farmacopeea foloseşte expresia „exact cântărit", înseamnă că determinarea greutății respective se va face la balanța analitică.

Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească o balanță bună sunt următoarele:

– să fie ***stabilă,*** adică să se încline la adăugarea unei greutăți, iar după ridicarea acesteia să revină la poziția inițială;

– să fie ***fidelă,*** adică adăugând un corp în diferite puncte ale talerului să fie necesar de fiecare dată o aceeaşi greutate pentru echilibrare;

– să fie ***dreaptă,*** justă sau exactă, ceea ce înseamnă că balanța rămâne în echilibru la adăugarea a două greutăți egale pe platane şi echilibrul continuă să se mențină şi când cele două greutăți sunt schimbate între ele. De asemenea, balanța trebuie să fie în echilibru şi când platanele sunt goale;

– să fie ***sensibilă,*** când balanța potrivit încărcată şi echilibrată se înclină la adăugarea unei greutăți foarte mici;

Greutăți. Greutățile folosite la cântărirea medicamentelor trebuie să fie marcate de Direcția generală de metrologie. Acestea sunt construite pe baza unui etalon.

În farmacie, greutățile se găsesc în cutii speciale prevăzute cu lăcaşuri pentru fiecare greutate, având obişnuit următoarele greutăți:

1 bucată a	1.000 g	2 bucăți a	100 g	2 bucăți a	5 g
1 bucată a	500 g	1 bucată a	50 g	2 bucăți a	2 g
1 bucată a	200 g	1 bucată a	20 g	1 bucată a	1 g

Greutățile mai mici de 1 kg se construiesc din bronz, alamă sau aramă, au forma cilindrică şi uneori se nichelează. În unele cutii de greutăți există un lăcaş special pentru greutățile mai mici de 1 g. Acestea sunt confecționate din plăci mici de aluminiu şi au forme diferite.

Controlul balanțelor şi greutăților este reglementat de lege şi este executat de Direcția generală de metrologie, prin verificări periodice. Acestea nu scutesc de obligația de a se verifica precizia instrumentelor de măsurare de către cel care lucrează.

Balanțele de receptură sunt fabricate pentru a cântări greutatea maximă de 1 kg, dar ele pot suporta chiar o dată şi jumătate greutatea sarcinii maxime. Cu toate acestea, este necesar ca în mod practic să se respecte limita de încărcare.

O balanță corespunzătoare trebuie să aibă coloana în poziție verticală, brațul şi talerele trebuie să balanseze liber fără frecare, iar acul indicator să oscileze în aceeaşi măsură la dreapta şi la stânga punctului 0. Controlul balanței constă din verificarea justeței poziției de echilibru şi sensibilității.

1.2. Măsurarea medicamentelor

A măsura un medicament înseamnă a-i determina volumul în raport cu unitatea de măsură adoptată, litrul cu multiplii şi submultiplii lui.

Operaţia de măsurare a lichidelor se face cu ajutorul unor vase gradate, care au puncte de reper determinate, corespunzând fiecare unui anumit volum. Vasele utilizate pentru măsurarea volumelor sunt gradate la temperatura de 15 sau 20°. Cel mai des întrebuinţate sunt mensurile, cilindri gradaţi, baloanele gradate, pipetele şi biuretele.

Mensurile sunt confecţionate din porţelan, tablă smălţuită şi, mai rar, din sticlă. Ele au formă cilindrică sau de trunchi de con şi sunt marcate la interior de jos în sus cu numărul de ml corespunzători înălţimilor respective. Mai des întrebuinţate sunt mensurile de 100, 250, 500, 1.000 şi 2.000 ml.

Întrebuinţarea mensurilor este recomandată numai în cazurile când se lucrează cu cantităţi mari de lichid, deoarece măsurarea cu ajutorul lor nu este destul de precisă.

Cilindrii gradaţi sunt fabricaţi din sticlă, având o formă de cilindri cu diametrul mic faţă de înălţime. Măsurarea lichidelor cu clinindri este mai exactă decât cea cu mensurile. Se folosesc cilindri de 10, 50, 100, 250, 500, 1.000 şi 2.000 ml. Cilindrii gradaţi cu dop se deosebesc faţă de cilindrii obişnuiţi, prin faptul că partea superioară este îngustată şi formează un gât care este astupat cu un dop de sticlă. Se folosesc operaţiile în care lichidele măsurate trebuie agitate.

Baloanele gradate (cotate, jojate) sunt fabricate din sticlă având un gât lung şi îngust pe care se află un semn care marchează capacitatea exactă a balonului. Această capacitate este menţionată prin cifre gravate pe balon, indicându-se şi temperatura la care au fost etalonate. Baloanele cotate permit o măsurare exactă a volumelor de lichid. Se folosesc baloane de 50, 100, 250, 500, 1.000 şi 2.000 ml.

Pipetele se întrebuinţează la măsurarea volumelor mici de lichide. Ele pot fi de două feluri: pipete cu bulă şi pipete biurete. Pipetele pot fi cu scurgere totală sau cu scurgere limitată. Se întrebuinţează pipete de 1, 2, 5, 10, 25 şi 50 ml.

Biuretele sunt tuburi de sticlă gradate, terminate cu un robinet sau un alt dispozitiv de scurgere reglabilă, prevăzute sau nu cu o dungă colorată de-a lungul tubului, opusă gradaţiilor.

Biuretele şi pipetele permit măsurarea volumetrică în mililitri a medicamentelor lichide.

Biuretele farmaceutice sunt formate dintr-un corp de evacuare cu robinet de sticlă. Acestea sunt mai avantajoase decât cele cu clemă metalică, fiind uşor de manipulat.

– dacă nu există indicații speciale, cântăririle se fac cu o precizie de 0,01 g;

– expresia „exact cântărit" sau „se cântărește exact" înseamnă cântărirea la balanța analitică;

– substanțele prescrise în părți (expresie prescurtată cu litera *p)* vor fi cântărite. Unele farmacopee folosesc acest mod de prescriere;

– se va alege balanța potrivită, adică se va folosi cea mai mică balanță care suportă greutatea respectivă de cântărire. Astfel, nu se recomandă cântărirea unor cantități mai mici de substanțe cu balanțe care au limită de cântărire mare, deoarece precizia este scăzută. În același timp se va evita supraîncărcarea balanței prin depășirea limitei de încărcare, deoarece în acest fel se produce defectarea balanței;

– cantitățile mici de substanțe active (sub 0,05 g) nu se pot cântări exact cu balanțele folosite curent în farmacie, de aceea se vor folosi pulberile titrate;

– se va verifica balanța înainte de cântărire, lăsând-o să oscileze liber, după ce a fost așezată în echilibru. În caz că balanța nu stă în echilibru, se vor regla piulițele de pe extremitățile brațelor; la cumpenele de mână se lipește uneori o bucată de leucoplast pe fundul platanului mai ușor, dar o astfel de soluție nu este recomandabilă, deoarece balanța pierde din exactitate;

– cântărirea substanțelor solide se face prin așezarea lor pe o rondelă de hârtie, de preferință cerată. Se înțelege că și pe celălalt platan se pune o hârtie de aceeași greutate. Substanța va fi adusă pe hârtie cu ajutorul unei linguriță de metal sau de os;

– lichidele se cântăresc în flacoane sau dacă lichidul respectiv trebuie transvazat, operația se face în capsule de porțelan sau patentule emailate. Tara vasului în care se cântărește se face de obicei cu alice de plumb. După adăugarea greutăților marcate necesare, se toarnă lichidul de cântărit cu atenție, pentru a evita murdărirea sticlei și a balanței. Sticla din care se toarnă se ține astfel încât scurgerea să se facă pe partea opusă etichetei spre a feri eticheta de murdărire prin prelingerea ultimei picături;

– dopul borcanului sau sticlei cu care se lucrează se așază în timpul cântăririi cu vârful în sus, pentru ca partea sa interioară să nu vină în contact cu masa;

– substanțele vâscoase se vor cântări în capsule emailate sau de porțelan, de unde pot fi ușor scurse. Substanțele moi se pot cântări în capsule sau pe bucăți de hârtie cerată, având grijă să nu se murdărească platanul balanței;

– balanța va fi ferită de mișcări bruște, operația de cântărire făcându-se cu multă grijă.

Formarea şi greutatea picăturilor depind de o serie de factori: tensiune superficială, mărimea suprafeţei de picurare şi vâscozitatea lichidului, poziţia picătorului.

Tensiunea superficială determină greutatea şi mărimea picăturii. Cu cât tensiunea superficială a lichidului va fi mai mare, cu atât mai mare va fi greutatea picăturii, deoarece la picurare tensiunea superficială trebuie învinsă de greutatea picăturii.

Mărimea suprafeţei de picurare este un factor strâns legat de tensiunea superficială, de aceea picătoarele folosite în farmacie trebuie să respecte anumite dimensiuni ale diametrelor interior şi exterior ale tubului de picurare.

Natura materialului de pe care se desprinde picătura influenţează greutatea acesteia.

Viteza de picurare joacă un rol important în formarea picăturii. Măsurarea cu picătorul se face prin căderea liberă a picăturilor, care se desprind datorită greutăţii proprii, fără să fie împinsă de o altă forţă. Prin mărimea vitezei de picurare se obţin picături mai mici, deoarece ele nu au timpul să se formeze complet. În acelaşi timp se produc şi curenţi hidrodinamici, care contribuie şi ei la modificarea greutăţii picăturii.

Temperatura lichidului influenţează greutatea picăturii datorită faptului că o dată cu modificarea temperaturii se modifică şi tensiunea superficială. Pe măsură ce temperatura creşte, greutatea picăturilor scade.

În tabelul 2 se poate vedea acest lucru. Vâscozitatea lichidului dă modificări destul de mici ale greutăţii picăturilor. Soluţiile apoase de substanţe solide săruri, zahăr, prezintă aproape aceeaşi greutate a picăturilor ca şi apa, deoarece tensiunea superficială nu se modifică apreciabil. Substanţele capilar-active, cum sunt cele ale unor substanţe organice, ca esteri, săpunuri, amine, au în molecula lor pe lângă o grupare liofilică şi un radical hidrofilic, modifică tensiunea superficială a apei, micşorând-o, şi prin aceasta şi greutatea picăturilor.

TABELUL 2

Temperatura	Numărul de picături a 5 g apă distilată
5°	98
7,5°	98,5
10°	99
12,5°	99,5°
15°	100
17°	100
20°	101

Capacitatea biuretelor farmaceutice este de 10, 25, 50, 100 şi 200 ml. Alegerea unei biurete de o anumită mărime depinde de volumul de lichid care urmează a fi determinat. Lungimea acestor biurete este aceeaşi pentru toate mărimile, diametrul fiind diferit. Menţinând o lungime standard se realizează o amplasare simetrică pe stative, care sunt de obicei circulare şi turnante; în acelaşi timp, operatorul poate urmări cu uşurinţă toate diviziunile.

Punctul 0 al biuretelor şi pipetelor farmaceutice este plasat la bază lângă robinet, spre deosebire de celelalte biurete al căror punct 0 se află la partea superioară. Lichidul este introdus până în dreptul diviziunii corespunzătoare volumului care se determină şi după aceea este evacuat până la golirea completă a biuretei. Nu se admite măsurarea volumelor prin evacuarea cantităţii de lichid dintre două diviziuni, deoarece prin aceasta se poate mări doza de medicament măsurată. Astfel, aducând dintr-o biuretă un volum de lichid greşit măsurată peste un alt medicament deja măsurat, se ajunge la rebuturi. Evacuarea completă a biuretei are avantajul că înlătură fixarea a două meniscuri, ceea ce uşurează operaţia.

Toate vasele de măsurat trebuie bine curăţite înainte de a fi folosite. Acestea pot fi spălate cu apă sau mai bine cu apă caldă şi săpun, acetonă, alcool sau eter, după care se spală din nou cu apă. Un mijloc de verificare a acestei operaţii este clătirea vasului respectiv cu apă, când pereţii trebuie să se umecteze uniform.

1.3. Reguli practice pentru măsurarea volumelor

Pentru a nu face erori la citirea înălţimii coloanei de lichid, meniscul va fi privit în prelungirea liniei orizontale ce atinge tangenţial partea inferioară a meniscului.

Pentru măsurarea lichidelor se vor lua vase corespunzătoare. Astfel se va utiliza vasul cel mai mic corespunzător volumului dat.

Măsurătorile trebuie să se facă la temperatura la care au fost gradate vasele respective (15–20°C). Lichidele care au o temperatură diferită de cea normală se pot măsura cu aceleaşi vase, urmând să se facă corecţia de volum.

Dacă la executarea unei prescripţii medicale se cere completarea cu lichid la un anumit volum, operaţia se face într-un vas gradat, deoarece sticlele medicinale sunt de obicei mai mari decât volumul indicat.

1.4. Măsurarea în picături

Medicamentele lichide puternic active care se administrează în doze mici se măsoară în picături. Dacă se picură în condiţii determinate un lichid se obţin picături de aceeaşi mărime, respectiv aceeaşi greutate.

TABELUL 3

Numărul picăturilor/gram şi mililitru (la 20°) pentru unele medicamente lichide

Denumirea	Nr. picături/g	Nr. picături/ml
Acidum hydrochloricum	20	21
Acidum lacticum	39	46
Acidum phosphoricum	19	25
Aether	90	64
Alcoholum (95°)	65	52
Alcoholum dilutum	56	80
Amylium nitrosum	68	59
Aqua destillata	20	20
Bromoformium	41	115
Chloroforium	55	81
Creosotum	40	43
Eucalyptolum	53	49
Extractum hydrastidis fluidum	50	37
Extractum secalis cornuti fluidum	50	37
Nitrocliceriunum solutum 1%	63	52
Oleum menthae	52	47
Oleum terebenthinae	57	48
Phenolum liquefactum	36	38
Solutio adrenalini 1‰	20	20
Solutio amonii acetici	23	24
Solutio benzahldehydcyanhidrini	40	43
Solutio digitoxini 1‰	50	–
Solutio iodi spirtuosa	55	48
Solutio kalii arsenicosi	38	31
Spiritus aethericus	90	64
Spiritus ammonii anisatum	72	54
Tinctura Aconiti	70	49
Tinctura anticholerina	60	52
Tinctura Belladonnae	57	46
Tinctura Digitalis	62	54
Tinctura Ipecacuanhae	58	50
Tinctura opii	44	43
Tinctura Strophanthi	57	43
Tinctura Strychni	57	53
Tinctura Valerianae	56	50
Tinctura Valerianae aetherea	67	–

bolnav, valorile fiind aproximative. Au fost stabilite greutăţile corespunzătoare şi anume:

– o linguriţă conţine 5 g apă; 7,50 g sirop; 4,50 g ulei;
– o lingură desert conţine: 10 g apă; 13 g sirop; 9 g ulei;
– o lingură conţine: 15 g apă; 20 g sirop; 13,30 g ulei.

Măsurarea picăturilor se face cu picătorul sau instilatorul *(in stilla* = în picătură, a vărsa un lichid picătură cu picătură). Picătorul este confecționat din sticlă de laborator practic incoloră. Extremitatea inferioară prezintă un orificiu circular de scurgere cu marginea plană perpendiculară pe axul picătorului.

Tubul rezervor trebuie să fie situat la cel puțin 5 mm de la suprafața de desprindere a picăturii.

Picătorul normal are diametrul interior al tubului de scurgere de 0,6 mm și diametrul exterior de 3 mm. Picătorul normal dă pentru 1 g apă distilată, la temperatura de 20°, 20 de picături (fig. 11).

În farmacie se folosește așa numitul picător normal.

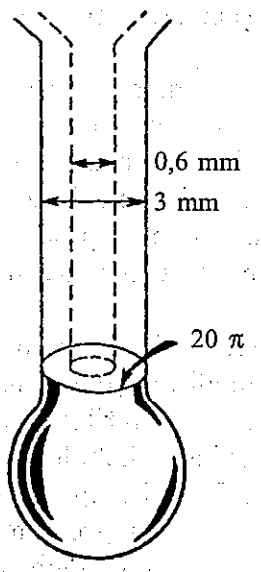


Fig. 11. – *Picător normal.*

Alcoolul, uleiurile, bromoformul și alte lichide care au tensiunea superficială scăzută dau un număr mai mare de picături, deci au picături mai mici.

În tabelul 3 sunt date numărul de picături/gram/milimetru la 20° pentru o serie de medicamente lichide.

Picăturile se măsoară prin scurgerea liberă a lichidului.

Înălțimea de umplere a lichidului trebuie să fie de 2–4 cm. Se recomandă să se fixeze picătorul într-un stativ. Picătorul normal se păstrează cu grijă, evitând lovirea capătului de scurgere. Picătorul se curăță prin spălare cu apă și se usucă. În unele cazuri se curăță cu amestec sulfocromic (R), se spală cu multă apă și se usucă. Suprafața de picurare trebuie să fie perfect curată. Altfel, urmele de grăsime împiedică umezirea uniformă a suprafeței de picurare în cazul apei și a lichidelor hidrofile și de aceea vor rezulta picături mai mici.

Folosirea altor mijloace pentru picurare, cum ar fi picurarea cu sticla picătoare, prin scoaterea incompletă a dopurilor sau prin prelingerea pe dopul de sticlă duce la erori mari (între 50–250%). De aceea nu este recomandabil să se folosească pentru măsurarea în picături decât picătorul normal, așa cum prevedea farmacopeea.

1.5. **Măsurarea medicamentelor în timpul administrării**

Măsurarea medicamentelor se poate face și cu unele măsuri aproximative, întrebuințând lingura, lingurița etc. Această practică empirică se utilizează mai ales în timpul administrării medicamentului de către

La aparatele prevăzute cu refrigerentul aşezat sub cazanul de fierbere – ***per descensum*** – vaporii sunt obligaţi să circule de sus în jos. Aceste aparate, pe lângă avantajul unei construcţii destul de simple şi a ocupării unui spaţiu restrâns, mai sunt apreciate şi pentru faptul că între cazan şi refrigerent este o distanţă minimă, iar fierberea şi răcirea sunt bine separate. Un astfel de aparat, destul de răspândit în farmaciile noastre, este distilatorul de tip „ciupercă" (fig. 12). Aparatul se compune dintr-un cazan de alamă cositorită sau fontă smălţuită, prevăzut cu un capac cu marginile îndoite spre a asigura etanşeitatea. La partea inferioară se află refrigerentul, cu tub de răcire şi a cărui manta face corp comun cu cazanul de fierbere. Tubul de răcire din refrigerent se continuă în cazan până aproape de capac, iar la ieşirea din refrigerent este prevăzut cu un con, care acoperă şi protejează apa de impurităţile din aer până la colector. La partea inferioară, refrigerentul este prevăzut cu un tub cu robinet, prin care intră apa de răcire şi de alimentare a cazanului, iar la partea superioară sub dispozitivul de încălzire are un tub de scurgere a apei de răcire, care se termină cu un dispozitiv de reglare automată a nivelului apei din cazan, numit „preaplin". Întregul aparat este fixat într-o armură metalică, cu care se montează pe zid. Partea superioară a refrigerentului mai este prevăzută cu un dispozitiv special cu rol deflector. Încălzirea se realizează electric sau cu gaz.

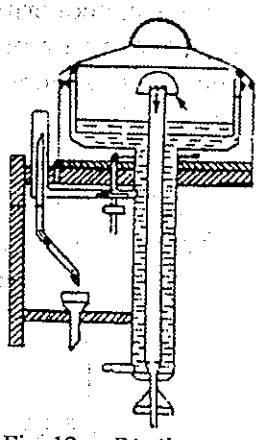


Fig. 12. – *Distilator tip ciupercă* (după Ionescu Stoian – 1974).

Apă distilată de calitate superioară se obţine cu aparatele de distilare confecţionate din sticlă cu rezistenţă hidrolitică şi termică mare. Sunt încălzite electric şi ocupă un spaţiu mic.

Când se cere obţinerea unei ape distilate de calitate superioară se porneşte de la o apă purificată din punct de vedere chimic prin tratare cu reactivi sau prin demineralizare deoarece calitatea apei brute influenţează calitatea distilatului.

Când se începe operaţia de distilare, se opreşte mai întâi alimentarea cu apa de răcire şi se lasă vaporii de apă necondensaţi să traverseze aparatul, timp de circa 5 minute (în acest fel se curăţă interiorul tubului de condensare cu vapori). Se reglează apoi alimentarea cu apa de răcire şi se începe distilarea normală, îndepărtându-se prima fracţiune de distilat de circa 1–2 l, apoi se controlează puritatea apei distilate, după condiţiile prevăzute de F.R. X. Când aceasta corespunde se începe colectarea în vase curate, clătite cu apă proaspăt distilată. Nu se colectează niciodată apă proapăt distilată peste apă veche. Nu se folosesc recipiente cu deschidere largă, gâtul flaconului colector se pune direct în legătură cu

Alte măsuri aproximative se fac cu: paharul de apă, care conține aproximativ 200 ml; paharul de vin 100 ml; paharul de licheur 30 ml; ceaşca de cafea 50 ml; ceaşca de ceai 150 ml.

De asemenea, pentru măsurarea pulberilor se întrebuințează vârful de cuțit care corespunde 0,5–1 g.

2. Distilarea

Distilarea este operația prin care un lichid se transformă în stare de vapori prin fierbere iar vaporii rezultați sunt conduşi printr-un refrigerent şi condensați.

Distilarea se aplică la obținerea sau purificarea unor lichide care pot fi încălzite la fierbere fără descompunere sau la separarea unui lichid de alte lichide sau de substanțele dizolvate în el. Purificarea unui lichid prin distilare se numeşte rectificare. Uneori noțiunea de rectificare se aplică în sens restrâns pentru purificările care se fac pe coloana de distilare.

Aparatura de distilare constă dintr-un cazan de distilare, un refrigerent şi un vas colector. Aparatele de distilat pot fi de două feluri, în ceea ce priveşte modul de funcționare:

- Cu funcționare continuă.
- Cu funcționare discontinuă.

La aparatele cu funcționare continuă, refrigerentul este pus în legătură cu cazanul printr-un dispozitiv de alimentare automată prin care nivelul apei în cazanul de distilare este menținut constant. Apa care vine din partea superioară a refrigerentului la acest dispozitiv numit „preaplin" este preîncălzită la 70–80°C, prin aceasta se realizează şi o economie de combustibil (circa 50 cal/l apă) şi în acelaşi timp apa este parțial dezaerată.

Încălzirea cazanului de distilare poate fi realizată atât cu gaz, cât şi cu ajutorul curentului electric.

Aparatele de distilare utilizate în farmacie au o construcție diferită, după poziția pe care o ocupă refrigerentul față de cazanul de distilare, şi anume:

- Alături – ***per latus.***
- Deasupra – ***per ascensum.***
- Dedesubt – ***per descensum.***

Aparatele prevăzute cu refrigerentul alături – ***per latus*** – prezintă avantajul unei construcții simple şi dezavantajul că ocupă spațiu mare (alambicul obişnuit).

Aparatele care au refrigerentul montat deasupra cazanului de fierbere – ***per ascensum*** – au o construcție simplă, ocupă spațiu mic, vaporii trec imediat din cazan în refrigerent.

Primul cazan funcționează cu efect simplu, este încălzit cu o serpentină prin care traversează vapori supraîncălziți (2,5 atm.) și cazanul este menținut sub presiune (1,5 atm.) ceea ce face ca apa să fiarbă la 100°C. Vaporii de apă furnizați de primul cazan se vor condensa în serpentinele cazanului al doilea făcând să fiarbă la 100°C, la presiune atmosferică, iar vaporii formați în acest al doilea cazan se vor condensa, cedând căldura apei de alimentare. Aparatul poate produce și apa bidistilată prin alimentarea celui de al doilea cazan cu apa din primul condensator. Se obțin 200 l/oră apă monodistilată și 90 l/oră apă bidistilată.

Distilatorul cu termocompresie prezintă următoarele caracteristici: distilarea se face la presiune inferioară celei atmosferice, condensarea vaporilor se face la aceeași temperatură, la presiune ușor inferioară celei atmosferice și fără apă de răcire. Aparatul este încălzit electric și evită pierderea caloriilor.

3. Dizolvarea

Dizolvarea este operația fizică care constă în divizarea substanței la starea moleculară și transferul ei (difuzia) într-un solvent. Ea depinde de solubilitatea substanței și conduce la o fază unică, omogenă, numită soluție.

O substanță se dizolvă într-un solvent atunci când forțele de atracție sau interacțiune între moleculele și ionii acesteia și solvent sunt superioare forțelor de atracție dintre moleculele de solvent, respectiv moleculele de substanță.

Solubilitatea reprezintă proprietatea unei substanțe de a se dizolva într-un solvent sau amestec de solvenți. În F.R. X solubilitatea este exprimată în două moduri:

– prin precizarea cantității de vehicul în care se dizolvă o parte (1 g) de substanță pentru a se obține o soluție saturată la 20 ± 2°C). Se mai numește solubilitate „în părți";

– prin utilizarea unor expresii. F.R. X prevede corespondentul acestor expresii în monografia ***Solubilitate*** (Tabelul 4).

În practică solubilitatea mai poate fi exprimată și prin următorii termeni:

– coeficient de solubilitate: cantitatea de substanță exprimată în grame care se poate dizolva în 100 g solvent pentru a da o soluție saturată;

– concentrația procentuală: cantitatea de substanță exprimată în grame solubilă în 100 g soluție.

tubul refrigerentului, iar spațiul rămas liber se acoperă cu vată înfășurată în tifon. Indiferent de tipul de aparat folosit pentru obținerea apei distilate, este foarte importantă alegerea locului în care se instalează acesta. Spațiul în care se face colectarea trebuie să fie izolat și în nici un caz în aceeași încăpere unde se exeută și alte operații farmaceutice (infuzări, pulverizări etc.). Pe cât posibil, trebuie aleasă o cameră specială, cu pereții vopsiți în ulei sau acoperiți cu plăci de faianță, iar podeaua să fie de mozaic sau ciment, pentru a putea fi ușor curățată. Această încăpere trebuie să aibă o curățenie severă, să fie lipsită de praf, de curenți de aer, de gaze de ardere.

Distilatoare folosite în industrie

Distilator cu efect simplu, cuprinde un cazan și un condensator, ambele din oțel inoxidabil. Încălzirea apei se face printr-un sistem de canale prin care circulă vapori de apă supraîncălziți sau sunt prevăzute cu rezistențe electrice. În partea superioară a cazanului poate fi plasat un deflector. Cazanul este alimentat la nivel constant cu apa potabilă sau demineralizată (fig. 13). Debitul aparatului este câțiva litri pe oră.

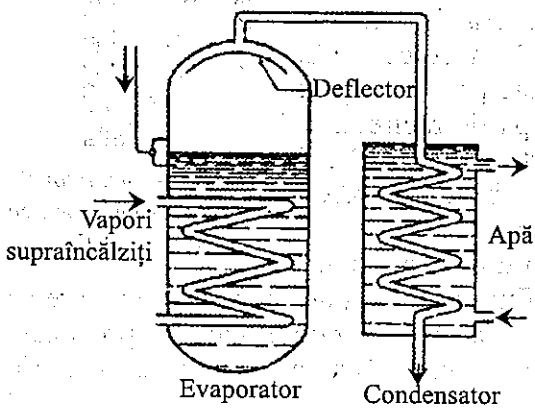


Fig. 13. – *Distilator cu efect simplu* (după Le Hir A. – 1995).

Distilatorul cu efect dublu constă din două cazane din oțel inoxidabil. Alimentarea se face cu apa potabilă care traversează condensatorul recuperând caloriile și ajunge în cele două cazane cu nivel constant (fig 14).

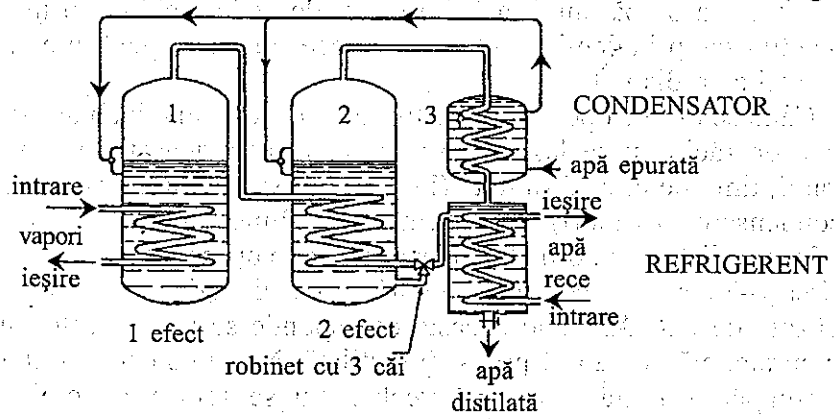


Fig. 14. – *Distilator cu efect dublu* (după Le Hir A. – 1995).

unei substanțe după pulverizare se explică și prin mărirea energiei libere interfaciale.

Pot exista diferențe de solubilitate în cazul substanțelor cristalizate cu mărime și formă identică, acestea fiind date de configurația și de tipul de aranjament al moleculelor în cristal. Astfel, unele particule asimetrice sunt mai solubile decât cele simetrice. Solubilitatea va depinde de efortul necesar pentru deplasarea particulelor din structura cristalină.

3. *Polimorfismul*

Solubilitatea unei substanțe este influențară de starea fizică în care se află: cristalină, amorfă, polimorfă, anhidră sau hidratată.

O substanță solidă poate fi amorfă sau cristalină, cea amorfă fiind mai solubilă în apă. O substanță cristalină poate fi anhidră sau hidratată. Substanțele sub formă de hidrați prezintă o solubilitate mai mică în apă decât cele anhidre. Multe substanțe pot exista în mai multe forme cristaline, cu un aranjament diferit în rețeaua cristalină, având energii interfaciale diferite. Aceste forme cristaline se numesc polimorfi. Dintre polimorfii aceleiași substanțe, în anumite condiții de temperatură și presiune, există o formă stabilă, mai puțin solubilă în apă, și una sau mai multe forme metastabile, care prezintă o solubilitate mai mare.

4. *Temperatura*

În general solubilitatea substanțelor într-un solvent crește cu creșterea temperaturii, deoarece majoritatea substanțelor solide prezintă o căldură de dizolvare pozitivă (proces endoterm). Sunt și substanțe medicamentoase cum ar fi metilceluloza, hidroxidul de calciu, glicerofosfatul de calciu, citratul de calciu care au o căldură de dizolvare negativă (proces exoterm), la care dizolvarea are loc spontan, iar solubilitatea scade cu creșterea temperaturii. În cazul în care nu se absoarbe și nu se degajă energie, solubilitatea nu este influențată de temperatură (ex. clorura de sodiu). Unele substanțe prezintă modificări inconstante ale solubilității odată cu creșterea temperaturii. De exemplu sulfatul de sodiu se dizolvă la 0°C 5%, la 32,4°C 55%, iar peste această temperatură solubilitatea descrește.

5. *pH-ul*

Un număr mare de substanțe medicamentoase sunt acizi slabi sau baze slabe (electroliți) și solubilitatea lor este influențată de pH-ul solventului în care acestea disociază.

Unele substanțe se dizolvă în mediu acid: alcaloizii, aminele, anestezicele locale, antihistaminicele, iar altele se dizolvă în mediu alcalin: acidul acetilsalicilic, teofilina, teobromina, sulfamidele, fenobarbitalul sodic.

În cazul neelectroliților solubilitatea nu este influențată de pH.

TABELUL 4

Expresiile folosite de F.R. X pentru solubilitatea substanţelor

Expresii folosite	Volumul de solvent (în ml) necesar pentru a dizolva 1 g substanţă solidă sau 1 ml substanţă lichidă la 20 ± 5°C
Foarte uşor solubil	cel mult 1 ml
Uşor solubil	de la 1 ml până la 10 ml
Solubil	de la 10 ml până la 30 ml
Puţin solubil	de la 30 ml până la 100 ml
Foarte puţin solubil	de la 100 ml până la 500 ml
Greu solubil	de la 500 până la 1.000 ml
Foarte greu solubil	de la 1.000 ml până la 10.000 ml
Practic insolubil	mai mult de 10.000 ml

Dizolvarea unei substanţe într-un solvent este influenţată de:
– factori care intervin asupra solubilităţii substanţei;
– factori care intervin asupra vitezei de dizolvare.

Factori care intervin asupra solubilităţii substanţei

1. *Constituţia chimică a substanţei şi a solventului*

Solubilitatea depinde de natura chimică a substanţei de dizolvat şi a solventului şi este influenţată de forţele de interacţiune care se stabilesc între acestea. În procesul de dizolvare are loc o dezorganizare la interfaţa solid/lichid, moleculele sau ionii se desprind din solut, urmând un proces de difuziune a acestora în interiorul soluţiei. Dizolvarea se produce prin ionizare şi prin polaritate.

Dizolvarea prin ionizare se întâlneşte la substanţele ionice şi constă în disocierea în ioni a particulelor încărcate electric, aceştia fiind atraşi de moleculele de solvent (de ex. o sare anorganică).

Dizolvarea prin polaritate este specifică substanţelor polare şi solvenţilor polari, datorită afinităţii dintre grupările funcţionale ale substanţei de dizolvat şi cele ale solventului. Acest tip de dizolvare se întâlneşte la majoritatea substanţelor medicamentoase (organice) şi este influenţată de tipurile de grupări prezente. Substanţele bogate în grupări hidrofile se dizolvă în solvenţi polari, iar cele bogate în grupări lipofile se dizolvă în solvenţi nepolari.

2. *Mărimea şi forma particulelor de substanţă medicamentoasă*

Cu cât particulele sunt mai mici, respectiv suprafaţa de contact solid/lichid este mai mare, solubilitatea este mai mare. Creşterea solubilităţii

$$K = \frac{D}{h} \cdot V$$ în care:

V = volumul de lichid;

D = coeficientul de difuziune, proporțional cu temperatura și invers proporțional cu vâscozitatea;

h = grosimea stratului de difuziune limită, dependent de agitare;

S = aria suprafeței de solid nedizolvat, în contact cu solventul;

C_s = concentrația soluției la saturație (sau solubilitatea) la temperatura dată, din stratul de difuziune;

C_t = concentrația soluției din stratul de difuziune, la timpul t;

$C_s - C_t$ = gradientul de concentrație.

Factorii care influențează viteza de dizolvare, revelați de ecuația lui Noyes-Whitney sunt următorii:

- Aria suprafeței de contact.
- Difuziunea.
- Agitarea.
- Vâscozitatea lichidului.
- Temperatura.

Aria suprafeței de contact solid/lichid

Acest parametru este un factor care intervine asupra caracteristicilor substanței solide, determinat în primul rând de forma și mărimea particulelor de solid, factori care influențează și solubilitatea.

Ecuația lui Noyes-Whitney redă relația dintre aria suprafeței solidului expusă la acțiunea solventului și viteza de dizolvare. O micșorare a dimensiunilor particulelor determină o creștere a ariei superficiale după ecuația:

$$A = \frac{6m}{d \cdot \rho}$$ în care:

A = aria suprafeței solidului;

d = diametrul mediu al particulelor de solid;

m = masa și ρ = densitatea particulelor de solid.

Deci creșterea ariei superficiale este invers proporțională cu reducerea diametrului mediu al particulelor.

Difuziunea

Acest fenomen este un factor care intervine asupra caracteristicilor solventului.

6. *Adaosul de aditivi*

Utilizarea cosolvenților, a substanțelor hidrotrope, dizolvarea prin complexare, obținerea dispersiilor solide etc. asigură o solubilitate superioară substanțelor medicamentoase greu solubile.

Factori care intervin asupra vitezei de dizolvare

Dizolvarea unui solid într-un lichid are loc în două etape:

– primul stadiu este un fenomen interfacial care constă în eliberarea de molecule de substanță în faza lichidă; în consecință, la interfață se formează un strat de soluție saturată (strat de difuziune).

– în al doilea stadiu soluția saturată trece, prin difuziune, în restul de solvent în timp ce stratul de difuziune se saturează cu noi molecule de solut, din faza solidă.

Ca orice reacție care implică mai multe stadii succesive, viteza de producere a fenomenului (adică viteza totală a transportului de masă ce se produce în timpul dizolvării) este dată de viteza stadiului cel mai lent.

În aceste condiții, viteza de difuziune a unui solid este dată de prima lege a lui Fick:

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot S \cdot \frac{dc}{dx}$$ în care:

dm = cantitatea de solut care difuzează în timpul dt traversând suprafața S, sub influența unui gradient de concentrație $\frac{dc}{dx}$;

D = coeficient de difuzie, dat de arie/unitatea de timp la o temperatură constantă; variază cu concentrația.

Semnul (–) indică faptul că difuzia merge de la concentrații mari spre concentrații mici.

Factorii care influențează viteza de difuziune a unui solut sunt exprimați de ecuația lui Noyes-Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot S \cdot (C_s - C_t)$$ în care

$\frac{dc}{dt}$ = viteza de dizolvare (variază cu concentrația în unitatea de timp);

K = constanta de proporționalitate (sau constanta vitezei de dizolvare):

Pentru substanţe greu solubile se preferă agitatoare de laborator de diferite tipuri, confecţionate din sticlă sau oţel inoxidabil.

Cele mai multe aparate sunt construite astfel încât să creeze o turbulenţă permanentă care cuprinde toată masa de particule în suspensie, până la dizolvarea completă.

Orientarea axei agitatorului şi poziţia sa în cuvă trebuie bine precizate pentru a nu rămâne porţiuni neagitate.

La agitare este necesară prezenţa deflectoarelor pentru ca masa supusă dizolvării să nu se antreneze în acelaşi timp cu agitatorul sau elicea sa.

Tipul, forma şi dimensiunile agitatorului se aleg în funcţie de:

– cantitatea de lichid şi substanţă de dizolvat;
– gradul de diviziune al substanţei de dizolvat.
– vâscozitatea amestecului;
– diferenţa de densitate între substanţa de dizolvat şi solvent.

Diferitele tipuri de agitatoare sunt prezentate în capitolul „Agitarea".

Temperatura

Acest factor scade forţa de coeziune dintre molecule. Cinetica pe care le-o imprimă duce la creşterea spaţiilor intermoleculare. În acelaşi timp, scade densitatea şi vâscozitatea, deci creşte viteza de dizolvare.

Mărirea difuziunii se poate realiza şi prin fierberea soluţiei, când are loc o agitare importantă.

Scăderea vâscozităţii lichidului

Vâscozitatea lichidului frânează viteza de dizolvare, prin reducerea fenomenului de difuzie. În cazul solvenţilor vâscoşi (ulei de floarea soarelui, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoli lichizi) prin încălzirea soluţiei se micşorează vâscozitatea, ceea ce duce la mărirea cineticii moleculare şi deci se măreşte difuziunea.

Aducerea în soluţie a substanţelor greu solubile sau insolubile

Se consideră că aducerea în soluţie a substanţelor greu solubile, operaţie denumită „solubilizare", este diferită de dizolvare. Solubilizarea este un fenomen care presupune intervenţia operatorului, prin adaus de substanţe intermediare sau prin alte artificii care modifică mecanismul de trecere în soluţie.

Termenul de solubilizare a fost introdus de Mc Bain şi Hutchinson, înţelegând prin acest termen posibilitatea de a trece în soluţie substanţe insolubile în apă sub formă de soluţie apoasă coloidală. Mecanismul este denumit „solubilizare micelară". Ulterior termenul a căpătat o semnificaţie mai largă, cuprinzând şi alte metode de aducere în soluţie a substanţelor greu solubile.

Unii autori consideră solubilizarea cu tensioactivi (solubilizare micelară) adevărata solubilizare, iar celelalte monede (formare de săruri,

Transportul de materie (masă) ce se produce în timpul dizolvării este un fenomen dirijat de legea lui Fick şi se efectuează prin difuziune moleculară.

În jurul particulelor de solid se formează trei zone de lichid:

– zona de curgere laminară (deplasarea lichidului în fascicule paralele, pe lângă pereţii cristalelor;

– zonă de tranziţie;

– zonă externă (solvent pur).

Viteza de dizolvare depinde de viteza de mişcare a acestor trei zone.

Dacă lichidul este în repaus sau chiar în mişcare moderată la un moment dat se formează o zonă de fluid imobilizată la suprafaţa cristalelor solide, un film denumit ***strat limită,*** care frânează difuziunea.

Procesul de difuziune are loc în două moduri:

- Prin convecţie liberă.
- Prin convecţie forţată.

Difuziunea prin convecţie liberă are loc când particulele sau moleculele de solut sunt deplasate în fluid, de la o poziţie la alta, printre moleculele solventului, ca urmare a diferenţei de densitate.

Difuziunea prin convecţie forţată este cel mai frecvent întâlnită în practică. Se realizează, în general, utilizând factori care intervin asupra sistemului în ansamblul său:

– agitare mecanică;

– încălzire;

– scăderea vâscozităţii lichidului.

Agitarea mecanică

Agitarea solventului împrejurul solidului scade în mod semnificativ grosimea stratului de difuziune (h) prin modificarea repartizării concentraţiei substanţei în volumul total de soluţie. Astfel are loc reînnoirea lichidului de la suprafaţa particulelor solide, ceea ce duce la desprinderea a noi molecule şi trecerea lor în soluţie, deci se măreşte difuziunea şi viteza de dizolvare.

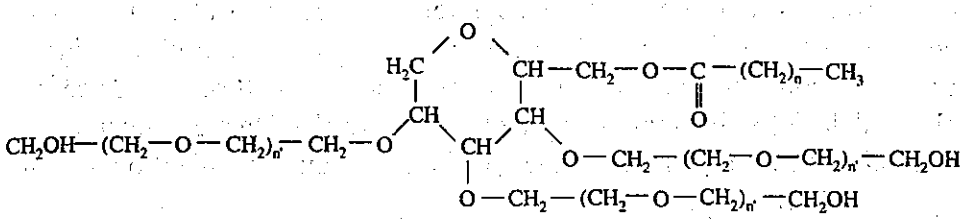
Agitarea se realizează în majoritatea cazurilor pentru a favoriza procesul de dizolvare. Fără agitare, concentraţia soluţiei din jurul particulelor solide se apropie treptat de saturaţie şi astfel viteza de dizolvare scade.

Agitarea se poate efectua:

– manual, prin clătinarea flaconului;

– cu ajutorul baghetei de sticlă.

Cei mai folosiți agenți tensioactivi sunt tweenurile şli alchilsulfații de sodiu.



Tween

(eter al spanului = polioxietilensorbitan POES, Sorbimacrogola, polisorbat)

În general	n′ = 20	n = 10 (acid lauric)	Tween 20
		n = 14 (acid palmitic)	Tween 40
		n = 16 (acid stearic)	Tween 60
		n = 16 (acid oleic)	Tween 80
	n′ = 4	n = 10 (acid lauric)	Tween 21
		n = 14 (acid palmitic)	Tween 41
		n = 16 (acid stearic)	Tween 61
		n = 16 (acid oleic)	Tween 81

În F.R. X este oficializat Tweenul 80 – „Polysorbatum 80".

Mecanismul solubilizării

Capacitatea de solubilizare a tensidelor se bazează pe formarea agregatelor moleculare sau micelelor (nume provenit de la mica-micella = părticică, firimitură).

Tensidele, având grupări atât hidrofile cât şi lipofile, prezintă afinitate atât față de apă, cât şi față de ulei, având tendința de a se acumula la interfața ulei-apă, sau la suprafața apei dacă este vorba de o soluție apoasă, scăzând tensiunea superficială.

La o anumită concentrație moleculele agentului tensioactiv, dispuse vertical, ocupă întreaga suprafață a apei. Dacă se continuă adăugarea de agent tensioactiv, moleculele nu mai încap la suprafață şi se asociază în micele: tensiunea superficială nu mai scade, ci rămâne constantă. Concentrația la care agentul tensioactiv începe să se aranjeze în micele se numeşte concentrația micelară critică (C.M.C.), care este diferită ca valoare pentru fiecare agent tensioactiv în parte.

Cel care a constatat pentru prima oară fenomenul şi a dat denumirea de micelă a fost Mc Bain. La concentrația micelară critică odată cu apariția micelelor are loc o modificare esențială a proprietăților fizice ale soluției apoase (conductibilitate, presiune osmotică, scăderea punctului de congelare, tensiune superficială, vâscozitate, indice de refracție, etc).

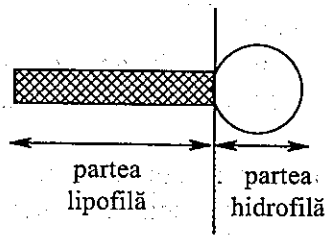
hidrofilizare, formare de complecşi sau asociaţii moleculare, prin hidrotropie, dispersii solide, etc.) reprezintă aplicaţii ale dizolvării clasice.

1. Solubilizarea cu ajutorul agenţilor tensioactivi

Solubilizarea cu agenţi tensioactivi (solubilizare micelară) realizează trecerea în soluţie a substanţelor insolubile sub formă moleculară într-o dispersie apoasă coloidală.

Ca agenţi de solubilizare se utilizează substanţe tensioactive, care au structură amfifilă, având în molecula lor grupări active cu afinitate pentru solvenţi polari şi grupări care prezintă afinitate pentru solvenţi nepolari.

Schematic, agenţii tensioactivi se reprezintă:



Partea lipofilă este formată, în general, dintr-un lanţ de atomi de carbon: C_5–C_{18}, iar partea hidrofilă poate fi ionizată sau neionizată.

Raportul dintre gruparea polară şi cea apolară a moleculei este dat de balanţa hidrofil-lipofilă (HLB), valoare cifrică stabilită de Griffin.

$$HLB = \frac{A}{A + O} \cdot 20$$ unde: A = masa relativă a fracţiunii hidrofile din moleculă;
O = masa relativă a fracţiunii lipofile din moleculă.

Scara valorilor HLB este de la 1–20 (după Griffin), dar se poate utiliza şi o scară mai largă (1–50).

Pe măsură ce valoarea HLB creşte, se măreşte şi hidrofilia substanţei amfifile. Punctul de echilibru (la care hidrofilia este egală cu lipofilia s-a fixat la cifra 10. Pentru ca o substanţă tensioactivă să prezinte efect solubilizant, trebuie să prezinte o balanţă hidrofil-lipofilă între 15–18.

Clasificarea agenţilor tensioactivi:

După natura grupării polare din moleculă, agenţii tensioactivi pot fi:

a) Neionogeni: Tween;

b) Ionogeni: – anionici: alchilsulfaţii (laurilsulfat de sodiu);
– cationici: bromura de hexadeciltrimetilamoniu $C_{16}H_{35}N^+(CH_3)_3Br$;
– amfoteri: lecitina.

3. Dizolvarea prin formare de complecşi solubili

Sub denumirea de complecşi se înţeleg compuşii care iau naştere prin legături de tipul punţilor de hidrogen sau a forţelor dipol-dipol şi prin reacţii de schimb între diferite substanţe medicamentoase, ori între substanţe medicamentoase şi cele auxiliare.

Exemple de complexare utilizate în practica farmaceutică pentru prepararea de soluţii:

– dizolvarea iodului cu iodura de potasiu, cu formarea complexului iod-iodurat solubil;

– iodura mercurică insolubilă cu iodură de potasiu duce la formarea complexului solubil tetraiodomercuratul (II) de potasiu (R. Nessler);

– cofeină cu benzoat de sodiu sau cu salicilat de sodiu;

– cofeină cu acid acetil salicilic, acid salicilic, acid p- şi m-hidroxibenzoic, acid citric, sulfatiazol, sulfatiazină;

– teofilina cu fenobarbital;

– riboflavina cu cofeină, teofilină, dimetiluracil;

– acizi barbiturici cu derivaţi pirazolonici;

– chinina cu fenobarbital;

– atropina cu fenobarbital;

– fenobarbital cu trietanolamină.

Complecşi de incluziune

După modul de fixare – complecşi de incluziune pot fi de tip canal şi de tip clatraţi.

La complecşi de incluziune de tip canal sau aducţi reţeaua are goluri de formă cilindrică.

La complecşi de incluziune de tip clatraţi golurile sunt celulare, cu simetrie aproximativ sferică, tip colivie sau stratificată.

Ciclodextrinele formează complecşi de incluziune solubili cu diferite substanţe medicamentoase greu solubile. Sunt oligozaharide ciclice, nereducătoare, cristalizate, produse prin degradarea enzimatică a amidonului sub acţiunea enzimei ciclodextringlucoziltransferaza produsă de: Bacillus macerans, Bacillus stearotermophilus, Bacillus megaterium, Klebsiella pneumonie.

După condiţiile de reacţie, ciclodextrinele conţin 6, 7 sau 8 unităţi de glucoză (forma piranozică) legate prin legături α (1, 4); acestea sunt α-, β- şi γ-ciclodextrinele. Se cunoaşte şi δ-ciclodextrina cu 9 unităţi de glucoză.

Ciclodextrinele au forma unui inel gol, de mărime moleculară, care prezintă o parte periferică hidrofilică şi o cavitate centrală hidrofobă (fig. 16).

În ceea ce privește forma, structura și mărimea micelelor, au existat și există multe dezbateri. Conform ipotezei lui Mc Bain forma micelelor este influențată de concentrație. Astfel, la o concentrație puțin peste concentrația micelară critică micela are o structură sferică (c), iar cu creșterea concentrației are loc o trecere spre structura cilindrică sau elipsoidală (e) și în final apar micele laminare (b). Hartley consideră că micelele au formă sferică, iar Debye și Anaker au preconizat o structură stratificată (fig. 15).

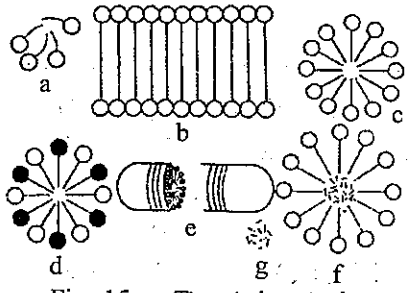


Fig. 15. – *Tipuri de micele* (după Ionescu Stoian – 1974).

Substanțele insolubile în apă (g) sunt captate de aceste micele și înglobate în partea hidrofilă sau lipofilă după afinitatea moleculelor: cele hidrofile se localizează la suprafață, cele lipofile în interior (f), iar cele amfifile în stratul palisadic al micelelor (d).

Substanțele sunt dizolvate molecular, iar agentul tensioactiv este dispersat coloidal, sub formă micelizată.

Substanțele care pătrund în interiorul micelei sunt protejate de reacțiile de degradare, în special prin hidroliză. Cele înglobate în zona palisadică sau adsorbite la suprafață se pot desprinde mai ușor de sistem (efectul de solubilizare este mai redus) și sunt mai expuse la acțiunea factorilor externi (oxigen, lumină).

Deoarece solubilizarea se produce după momentul atingerii concentrației micelare critice, este indicat, pentru a se reduce la minim cantitatea de agent de solubilizare necesar, să se aleagă un tensioactiv cu o concentrație micelară critică cât mai mică.

Factorii care influențează solubilizarea micelară sunt: tipul și cantitatea de agent tensioactiv, natura solubilizatului, temperatura, adaosul de electroliți, adaosul de neelectroliți, prezența unor polioli.

2. Dizolvare prin formare de săruri solubile

Solubilizarea prin modificarea de pH constă în transformarea unor substanțe insolubile în derivați solubili. Modificarea pH-ului se efectuează în funcție de proprietățile substanțelor medicamentoase.

Substanțe solubile în mediul alcalin: fenobarbital, sulfatiazol, sulfacetamida, aspirina, teofilina, teobromina, etc.

Substanțe solubile în mediul acid: alcaloizii, anestezice locale, antibiotice, fenotiazina, chinina, etc.

– asigurarea creşterii biodisponibilităţii substanţei medicamentoase greu solubile în apă.

4. Dizolvarea prin hidrotropie

Hidrotropia se bazează pe activarea punţilor de hidrogen, pe formarea de complecşi moleculari solubili şi pe scăderea tensiunii interfaciale.

În general, substanţele hidrotrope sunt compuşi organici, hidrofili, care intervin asupra cristalinităţii apei. Ele se hidratează puternic, rupând punţile de hidrogen ale apei şi formând hidraţi micşti, mult mai solubili de tipul:

$A[(H_2O)_n]H_m$, unde A = substanţa greu solubilă;
H = substanţa hidrotropă.

Ca substanţe hidrotrope se utilizează frecvent benzoat de sodiu, citrat de sodiu, salicilat de sodiu, glucoza, fenazona, alcooli, monoetanolamina, polividona, PEG, APV, uretan, uree, amide, propilenglicol, acid citric, acid tartric, acid benzoic.

Exemple:
- teofilină cu acetat de sodiu;
- chinină cu uretan, uree, fenazonă;
- cofeină cu benzoat de sodiu, acid citric;
- papaverină cu acid citric, acid tartric, fenazonă, uretan.

5. Folosirea de cosolvenţi

Cosolvenţii sunt amestecuri de solvenţi cu capacitate de dizolvare mărită faţă de fiecare solvent luat separat.

Aceste amestecuri au grupări hidrofile, polare care măresc solubilitatea în apă a medicamentelor prin:
- activarea legăturilor de hidrogen;
- formarea unor complecşi;
- scăderea tensiunii interfaciale solid/apă.

Exemple:

alcool + glicerină + apă	pentru	glicozide, alcoloizi;
polietilenglicol + apă	pentru	barbiturice, sulfamide, eritromicină;
propilenglicol + apă	pentru	rutozid, luminal;
glicerol + apă	pentru	romergan, acid salicilic, cloramfenicol;
alcool+glicerol	pentru	fenobarbital;
propilenglicol + apă + alcool	pentru	fenobarbital;
propilenglicol+apă + glicerol	pentru	vitamine liposolubile şi hidrosolubile.

6. Hidrofilizarea

Constă în introducerea în molecula substanţei hidrofobe a unor grupări cu caracter acid (–COOH, $–SO_3H$) sau bazic ($–NH_2$, NH) care

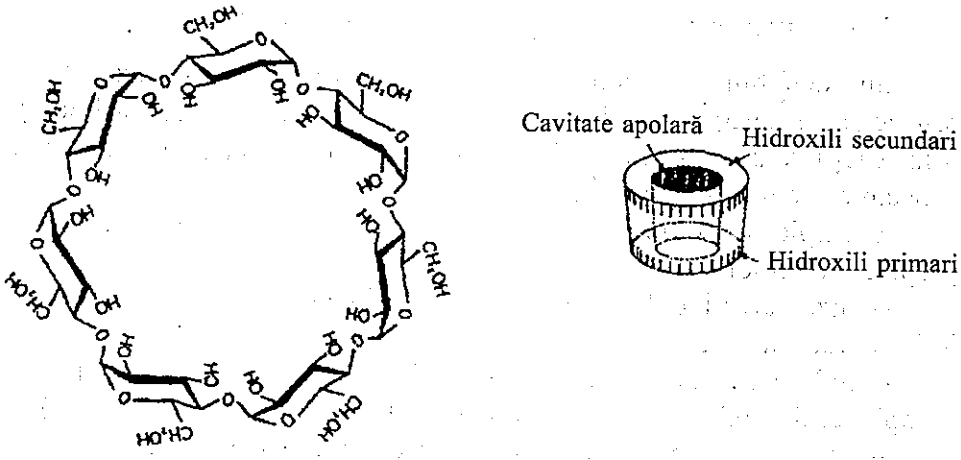


Fig. 16. – *Structura şi schema spaţială a* β*-ciclodextrinei* (după Bender M. L. – 1978).

Funcţiile de hidroxili primari sunt situate pe o parte a nucleului, în timp ce funcţiile de hidroxili secundari se găsesc pe cealaltă parte.

Perechile de electroni liberi ai oxigenului sunt dirijate spre interiorul cavităţii, ceea ce produce o densitate electronică crescută. Interiorul cavităţii ciclodextrinelor este apolar în raport cu apa, pe care o respinge, şi atrage molecule mai puţin polare.

În spaţiul inelar gol al acestor legături, care are un volum limitat, se pot include numai medicamente cu o structură corespunzătoare (mai puţin hidrofile) şi cu o mărime moleculară limitată, compatibilă cu spaţiul respectiv. Substanţe active cu mărimea moleculară = 100–500 cu doza 30–50 mg).

Acest tip de complexare se mai numeşte încapsulare moleculară, ciclodextrinele fiind considerate a fi capsule goale, de dimensiune moleculară.

Legăturile între ciclodextrină şi moleculele de substanţă sunt cu energie slabă (legături de hidrogen, forţe Van de Walls), de aceea asociaţia este reversibilă.

Avantaje ale utilizării ciclodextrinelor la soluţii:

– asigurarea solubilităţii mărite în apă a substanţei greu solubile;
– asigurarea stabilităţii ridicate la oxidanţi;
– asigurarea scăderii descompunerii prin hidroliză şi sub acţiunea luminii;
– asigurarea mascării unor gusturi şi mirosuri neplăcute;
– asigurarea scăderii capacităţii iritative a unor molecule;
– asigurarea reducerii volatilităţii moleculelor;

prepară prin răcirea bruscă a unui produs topit (moleculele se vitrifiază prin răcirea rapidă la nivelul temperaturii de cristalizare).

Ca substanțe care pot produce o stare vitroasă sunt: zaharoza, glucoza, sorbitolul, galactoza, acidul citric, polivinilpirolidona.

d) ***Metoda recristalizării dintr-o soluție apoasă cu agenți tensioactivi.*** Creșterea solubilității se explică prin remanența agentului tensioactiv în cristale ceea ce favorizează înmuierea, iar defectele de rețea din structura cristalină conferă o instabilitate termodinamică care mărește viteza de dizolvare.

e) ***Modificarea zonei din jurul particulelor solide.*** Se realizează prin hidrofilizare, drajefiere, amestecare cu polimeri hidrofili, acidulare a matriței hidrofile și încorporarea substanței active în sisteme lipidice.

4. Amestecarea

Tipurile de amestecuri întâlnite curent în industria farmaceutică se pot grupa, după starea lor fizică, în:

- soluții adevărate sau coloidale;
- emulsii – dispersii de lichide nemiscibile;
- suspensii – dispersii de solide într-un lichid;
- amestecurile pulverulente.

Varietatea în stare fizică și în consistența preparatelor implică o diversitate de ***procedee de amestecare.*** Se disting următoarele modalități:

- agitarea, care se aplică în special produselor lichide;
- dispersarea, rezervată preparatelor lichide care conțin o fază dispersată;
- malaxarea, care dă o masă de consistență păstoasă;
- omogenizarea, utilizată pentru sisteme grosiere.

În principiu, amestecul ar trebui să fie o asociere omogenă a constituenților. În fapt se admite că numai soluțiile sunt asociații perfect omogene, o omogenitate existând la scară moleculară. Celelalte amestecuri, emulsii, suspensii, pulberi au un grad de omogenitate particular, care poate varia în funcție de condițiile de lucru și care este apreciat din punct de vedere statistic prin determinarea unor eșantioane reprezentative.

Operația de amestecare este poate cea mai curent folosită în farmacie și se aplică la toate substanțele și formele farmaceutice.

Pentru obținerea amestecurilor omogene se disting două operații:

A) Agitarea, folosită la prepararea formelor farmaceutice lichide.

B) Amestecarea, pentru forme farmaceutice solide.

îi conferă hidrofilie cu condiţia ca activitatea terapeutică să rămână neschimbată.

7. Dispersii solide (Soluţii solide)

Sunt formate dintr-o substanţă auxiliară hidrosolubilă şi substanţă activă dispersată uniformă în masa acesteia.

Procedeele cele mai importante de obţinere a dispersiilor solide sunt: obţinerea amestecurilor eutectice a soluţiilor solide propriu-zise, a soluţiilor vitroase, metoda recristalizării dintr-o soluţie apoasă cu agenţi tensioactivi, modificarea zonei din jurul particulelor solide.

a) ***Amestecurile eutectice*** se obţin prin solidificarea amestecului topit a doi componenţi miscibili în stare lichidă. Dimensiunea particulelor este sub 1 μm (cristalite), ceea ce le face uşor solubile în lichidul gastro-intestinal.

Exemple: uree cu: acid ascorbic, acid nicotinic, acid salicilic, acid benzoic, cloramfenicol, paracetamol; griseofulvină cu acid succinic.

b) ***Soluţiile solide*** conţin o substanţă solidă dizolvată într-un solvent solid.

Se obţin prin: coprecipitare sau topire (fuziune).

Metoda coprecipitării constă în dizolvarea substanţei active şi a substanţei auxiliare într-un solvent organic comun şi evaporarea lui lentă prin încălzire sau liofilizare. Coprecipitatul rezultat se usucă şi se pulverizează.

Substanţe auxiliare: polietilenglicol, polivinilpirolidona, derivaţi solubili de celuloză, ciclodextrine, agenţi tensioactivi (Myrj), cetomacrogol 1.000.

Exemple:

– polietilenglicol 4.000 cu griseofulvină, testosteronă, tolbutamidă, clorpromazină. Solvent: etanol;

– polivinilpirolidonă cu acid acetilsalicilic, cumarină, digitoxină, papaverină, sulfatiazol, testosteronă.

Metoda topirii se aplică în cazul substanţelor termostabile şi constă în topirea amestecului substanţei active cu compusul macromolecular, urmată de răcirea la gheaţă a topiturii. După solidificare se pulverizează:

Ex.: polietilenglicol 600 cu acetat de hidrocortizon, acetat de prednisolon, metiltestosteronă, digitoxină, tolbutamidă, nitrofurantoină.

c) ***Soluţii vitroase.*** Sunt soluţii ale unei substanţe medicamentoase într-un transportor în stare vitroasă (stare caracterizată prin existenţa unor distanţe scurte între legăturile chimice, sisteme metastabile). Se

adaptate după forma recipientului (1–4). Prin înclinarea paletelor se poate obține o mișcare ascendentă a masei. Acestea sunt cele mai simple. Realizează un curent al lichidului agitat de tip axial. Viteza de rotație este de 600–800 rotații pe minut. Se utilizează mai ales pentru agitarea soluțiilor, emulsiilor și suspensiilor fluide;

• ***Agitatoare cu turbină.*** Sunt constituite dintr-un arbore care are la un capăt o piesă cilindrică sau goală prevăzută cu bare. Lichidul aspirat paralel cu axul de rotație este apoi împrăștiat radial. Funcționează cu motor, deci viteza de agitare este mai mare, 1.000–2.000 rotații pe minut. Se utilizează pentru agitarea lichidelor vâscoase (6).

• ***Agitatoare cu elice,*** care are brațe helicoidale, funcționând cu motor, având viteză de rotație mare: 15.000–2.000 rotații pe minut (5). Se utilizează pentru agitarea lichidelor mobile.

• ***Agitatoare cu plăci perforate,*** având mișcarea de sus în jos. Viteza de amestecare este mică, se utilizează pentru prepararea soluțiilor extractive, pe un ax pot să fie mai multe plăci atașate.

2. **Agitatoare nemecanice:**

• ***Agitatoare electromagnetice,*** în care vibrațiile verticale, în ritmul perioadei de curent electric utilizate, creează mișcări, deplasări ale lichidului, care variază, după placa vibrantă.

• ***Agitatoare cu ultrasunete,*** care sunt capabile să realizeze o agitare intensă, în toată masa solventului.

• ***Agitatoare pneumatice,*** care funcționând prin barbotarea în lichid a aerului sau a unui gaz inert, realizând astfel agitarea masei de lichid.

Tipul, forma și dimensiunile agitatorului se aleg după caz, în funcție de:

- Cantitatea de solvent și substanța de dizolvat.
- Gradul de mărunțire a substanțelor solide.
- Vâscozitatea ansamblului.
- Diferența de densitate între substanța de dizolvat și solvent.

Amestecarea

Amestecarea este operația care are drept scop pătrunderea particulelor unei substanțe între particulele alteia sau mai multor substanțe. În cazul pulberilor compuse, prin amestecare, se urmărește obținerea unui preparat cu aspect omogen, adică dispersarea cât mai uniformă a particulelor componente în întreaga masă. Această repartizare uniformă depinde de:

– proprietățile fizice a substanței solide (proprietăți reologice, densitate, încărcare electrică, forma și mărimea particulei);

– metodele de amestecare;

– eficacitatea aparaturii folosite.

Agitarea

Este operația folosită la prepararea formelor farmaceutice lichide cu scopul:

– de a crește viteza de dizolvare a substanțelor solide în solvent (în cazul soluțiilor), prin scăderea concentrației soluției din jurul particulelor solide;

– de a realiza omogenitatea preparatului (emulsii, suspensii).

Agitarea se poate efectua manual, prin clătinarea flaconului sau cu ajutorul baghetei de sticlă. Pentru substanțele greu solubile se preferă agitatoare de laborator, de diferite tipuri, confecționate din sticlă sau oțel inoxidabil: cu elice, cu palete, electromagnetice sau turbine, care pot fi ușor introduse în pahar (fig. 17).

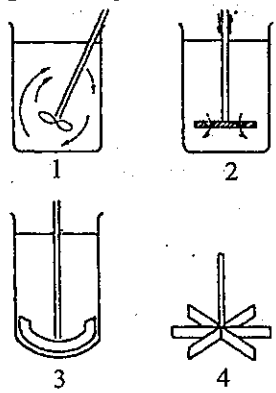


Fig. 17. – *Agitatoare de laborator: 1. – Elice. 2. – Electromagnetic. 3. – Palete. 4. – Turbină* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

În funcție de tipul de curent care se realizează se disting:

– curent axial;

– curent radial;

– curent tangențial.

Agitatoarele pot fi:

1. **Agitatoare mecanice** (fig. 18)

În această grupă intră:

– ***Agitatoare cu palete.*** Sunt formate dintr-un arbore rotativ care poartă palete radiale de diferite forme: greblă, elice, ancoră, cadru,

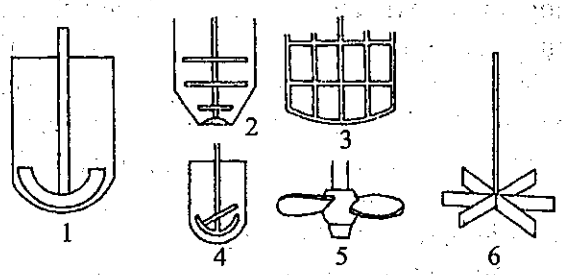


Fig. 18. – *Diferite modele de agitatoare mecanice și turbine* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

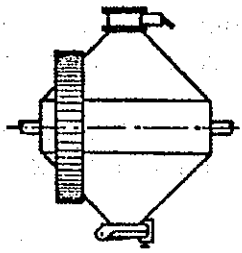


Fig. 20. – *Amestecător cu conuri* (după Faulí I., Trillo C. – 1993).

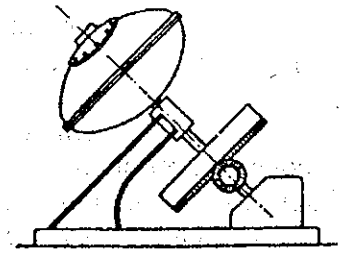


Fig. 21 – *Amestecător cu arbore oblic* (după Popovici A. – 1997).

4. ***Amestecător în formă de V,*** în care se creează curenți de substanță datorită mișcării rotatorii a vasului alcătuit din doi cilindri în formă de V fixați într-un unghi iar amestecarea este intensificată prin clătinarea vasului (fig. 22).

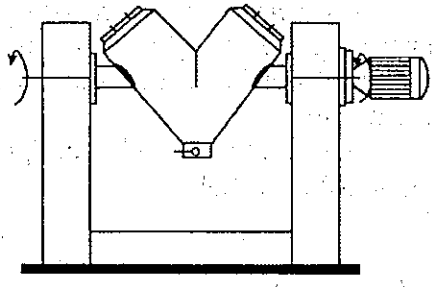


Fig. 22. – *Amestecător în formă de V* (după Faulí I., Trillo C. – 1993).

5. ***Mori cu bile,*** în care simultan cu pulverizarea se realizează și amestecarea. Tobele de obicei se umplu până la 20–30% din capacitatea lor. Încărcarea cu cantitate prea mare sau prea mică de substanțe, nu dă rezultate bune.

Gradul de amestecare depinde în general de timpul de amestecare, dar în tobele simple, o amestecare prea îndelungată poate duce la o separare a componentelor, după greutatea specifică sau granulație.

5. Filtrarea

Filtrarea este operația care după dizolvarea substanțelor însoțește aproape totdeauna prepararea soluțiilor medicamentoase. În farmacie prin filtrare se urmărește mai ales obținerea unor soluții omogene lipsite de impurități mecanice, optic transparente.

Filtrarea este deci operația prin care se separă particulele solide în amestec cu un lichid, forțând lichidul să străbată un material filtrant.

Principiul filtrării:

Reținerea particulelor solide se face prin două mecanisme principale:

• Printr-un fenomen ***mecanic*** de separare, prin care filtrul reține particulele cu diametrul superior celui al porilor rețelei. Acumularea particulelor solide provoacă o colmatare care încetinește debitul de

Cu cât diferența de mărime a particulelor este mai mare, cu atât trebuie să fie mai energică şi mai îndelungată amestecarea. Numai pulberi formate din particule uniforme, pot fi amestecate uniform. Condiția reuşitei este ca şi densitatea componenților să fie aproape identică.

În farmacie, amestecarea unor cantități mai mici de substanțe se realizează în mojare. Dacă la pulverizare, se întrebuințează mojare care au pereți cu porozități, amestecarea se realizează mai uşor în mojare cu pereți netezi. Pentru amestecare la nivel de farmacie au fost recomandate cutii cilindrice sau rotunde, în care se află bile de oțel sau porțelan, în care amestecarea este asemănătoare cu aceea realizată în morile cu bile. Aceste cutii omogenizatoare încă nu şi-au găsit o aplicare mai largă fiindcă necesită timp mai mult de agitare.

În industrie, se folosesc diferite tipuri de maşini de amestecat care se pot grupa, după principiul de funcționare astfel:

– amestecarea prin curenți, care transportă continuu părți de substanță într-alt loc;

– amestecarea prin difuziune, realizată prin mişcarea dispozitivului;

– amestecarea prin triturare în dispozitive de diferite forme care forțează materialul să se amestece;

– prin scuturare, alterând mişcări accelerate cu o mişcare încetinită.

Maşinile de amestecare pot fi cilindrice, conice sau hexagonale, fixate oblic față de axul orizontal sau au în interiorul lor diferite şicane sau palete. În general, turația tobelor de amestecare este relativ mică.

1. ***Amestecător cu tambur cilindric sau prismatic,*** la care toba de amestecare se roteşte în jurul unui ax orizontal sau axul are o înclinație de 8–30° (fig. 19). În timpul rotirii tamburului, materialul este adus de la periferie spre centrul tamburului, iar pentru a fi creată această situație este necesar ca pereții să nu fie netezi, iar turația să nu fie prea mare încât forța centrifugă să țină aderente particulele de pereți.

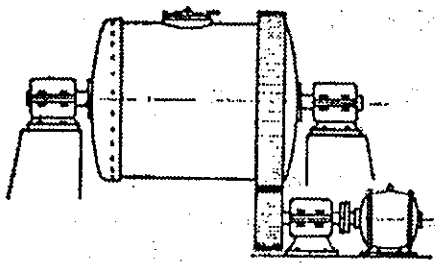


Fig. 19. – *Amestecător cu tambur cilindric* (după Faulí I., Trillo C. – 1993).

2. ***Amestecătorul cu conuri,*** cu o putere de aproximativ 1 kW, omogenizează o şarjă de 500 kg în câteva minute (fig. 20).

3. ***Amestecătorul cu arbore oblic,*** are un tambur în formă de elipsoid montat pe un arbore oblic, efectul este accelerat dacă în tambur se introduc câteva bile (fig. 21).

Materialele filtrante se clasifică în:

1. ***Materiale filtrante fibroase:*** hârtia de filtru, vata, vata de sticlă etc.

2. ***Materiale filtrante poroase:*** sticlă poroasă, ceramică, porțelan poros, etc.

3. ***Materiale filtrante sub formă de țesături:*** țesături de bumbac, țesături sintetice, mătase naturală etc.

4. ***Materiale filtrante:*** naturale sau sintetice, numite și ultrafiltre.

1. ***Materiale filtrante fibroase***

• *Hârtia de filtru* este celuloză pură, presată, care se prepară din deșeuri textile, supuse la o serie de transformări. Hârtia de filtru destinată uzului farmaceutic trebuie să fie perfect albă, să prezinte un aspect omogen, să nu cedeze soluției substanțe solubile, să fie rezistentă. Hârtia de filtru utilizată în farmacie are pori între 3–70 μm, iar cea analitică între 1–1,5 μm. Hârtia de filtru este livrată sub formă de coli netede sau creponate, din care se confecționează filtre netede sau plisate.

• *Vată* (Gossypium depuratum, Gossypium mixtum – F.R. X) este tot celuloză, obținută prin degresarea și albirea porilor de diferite specii de Gossypium. Vata trebuie să îndeplinească condițiile cerute de F.R. X. Filtrarea prin vată este expeditivă, reține cantități mici de lichide, motiv pentru care este indicată la filtrarea cantităților mici de soluții. Uneori se folosește filtrarea concomitentă prin vată și tifon, așezând un strat de vată între două bucăți de tifon. Această metodă de filtrare este rapidă și aplicabilă mai ales unor siropuri. Filtrele de vată se îmbibă înainte de a începe filtrarea.

• *Vata de sticlă* este un material filtrant cu mare rezistență chimică și fizică, indicat pentru filtrarea lichidelor caustice și a acizilor.

2. ***Materiale filtrante poroase***

Sunt filtre rigide, confecționate din ceramică, porțelan poros, cauciuc microporos, sticlă poroasă, pământ de diatomă, având porii cu diametrul de la 1,5–230 μm. Ele au forme variate de: discuri, plăci, tuburi, lumânări sau bujii etc. Dintre acestea plăcile de sticlă poroasă și bujiile filtrante sunt cele mai utilizate în practica farmaceutică.

• *Plăcile de sticlă poroasă* sunt fabricate din pulbere de sticlă cu o granulație bine stabilită și lipite între ele prin încălzire și presare. Aceste plăci sunt fixate în interiorul unor pâlnii de sticlă de diferite forme. Dimensiunea porilor este indicată prin numere, iar calitatea sticlei prin litere. Pentru laboratoarele chimice și farmaceutice, cea mai indicată este calitatea G; iar în funcție de porozitate numerele variază de la 0 la 5. Plăcile cu porozitate foarte fină sunt cele numerotate cu 5, cu mărimea porilor în jur de 1,5 μm, acestea având grosimea necesară rezistenței

curgere şi pentru păstrarea unui randament convenabil se va folosi o suprafaţă filtrantă suficientă sau se va recurge la o prefiltrare sau decantare.

• Printr-un fenomen ***fizic de adsorbţie, adeziune şi capilaritate*** care constă în reţinerea particulelor cu diametru inferior porilor filtrului în interiorul canaliculelor acestora.

În tehnica farmaceutică se distinge:

➢ Filtrare cu scop de ***clarificare*** care urmăreşte reţinerea particulelor inerte şi conduce la obţinerea soluţiilor limpezi;

➢ ***Filtrare sterilizantă*** cu scopul reţinerii microorganismelor, utilizată la obţinerea soluţiilor injectabile şi perfuzabile.

Caracteristicile filtrelor sunt:

– ***porozitatea*** este raportul între volumul total al porilor şi volumul aparent al reţelei. În cazul unui filtru ea este definită prin diametrul mediu al porilor şi dă indicaţii aproximative asupra puterii de reţinere a filtrului.

– ***debitul de filtrare*** poate fi determinat prin formula lui Hagen-Poiseuille:

$$V = \frac{\pi \cdot r^4 (P - p)}{8\eta \cdot L}$$

în care:

V = debitul de filtrare în ml/min;
r = raza medie a porilor;
P = presiunea lichidului pe suprafaţa filtrului;
p = presiunea lichidului pe faţa opusă a filtrului;
η = vâscozitatea lichidului;
L = grosimea filtrului.

Rezultă că debitul de filtrare este direct proporţional cu suprafaţa filtrului, cu raza porilor filtrului şi cu diferenţa dintre presiunile exercitate pe suprafeţele filtrului, şi invers proporţional cu grosimea stratului filtrant şi cu vâscozitatea lichidului.

Prin filtru, în mod obişnuit, se înţelege întreaga instalaţie de filtrare constituită din:

– materiale filtrante;
– suportul pe care se fixează acest material;
– dispozitive anexe: sursa de presiune, agitare etc.

Materiale filtrante

Alegerea materialului filtrant se face în funcţie de natura şi cantitatea amestecului de filtrat şi de fineţea sau dimensiunile particulelor substanţei solide din amestec.

• *Pânza de bumbac* este cea mai utilizată, fiindcă este ieftină, are o rezistență mecanică bună. Trebuie să aibă pe 1 cm^2 circa 50 fire. Nu este rezistentă față de substanțe corosive.

• *Flanela* este tot o pânză de bumbac, ceva mai groasă decât pânza. Se întrebuințează mai ales la filtrarea siropurilor (F.R. VII).

• Afară de acestea, mai ales în industrie, se întrebuințează și *țesătura de in,* care este mai rezistentă ca bumbacul, *lână,* care este indicată pentru filtrarea acizilor diluați; *mătase,* care este rezistentă, dar este scumpă, *păr de cal sau de cămilă,* preconizat pentru filtrări sub presiune.

• În ultimul timp și țesăturile de fibre sintetice se întrebuințează pentru filtrări. *Fibrele de nylon (fibre superpoliamidice)* sunt rezistente la hidrocarburi halogenate, aldehide, cetone, sulfură de carbon, benzen, dar nu sunt indicate pentru acizi minerali și oxidanți. *Fibrele vinilice (PVC și PC)* sunt inerte la acizi și alcalii, sunt indicate și pentru filtrarea de alcooli, glicoli, hidrocarburi alifatice. Nu rezistă la cetone, eteri și alți solvenți organici.

4. ***Membrane filtrante***

Ca membrane filtrante se folosesc membrane naturale sau sintetice. Datorită structurii lor, membranele semipermeabile opun o rezistență la filtrare, motiv pentru care operația de filtrare este extrem de înceată. Pentru a mări viteza de filtrare se lucrează la presiune scăzută sau la suprapresiune, operație numită ultrafiltrare. Membranele semipermeabile funcționează întotdeauna pe un suport sau uneori ele pot impregna un material filtrant. Industria produce membrane ultrafiltrante, cu diametrul porilor standardizate între 0,1–100 μm, sub diferite denumiri comerciale (de exemplu: Millipore).

Aparate de filtrare

I. Aparate folosite la nivel de farmacie și laborator

1. ***Filtre folosite la presiune hidrostatică***

Pentru filtrările obișnuite se folosesc pâlnii de formă conică, cu o deschidere de 60°, terminate cu un tub de scurgere. Ca material filtrant se folosește fie hârtie de filtru, fie vata, singure sau asociate, și uneori țesăturile. Dacă se urmărește obținerea unui precipitat, se folosește un filtru neted, obținut prin împăturarea în patru după diametre perpendiculare; se formează astfel un con care se suprapune în conul pâlniei. Dacă interesează numai lichidul, pentru a mări viteza de filtrare, se recurge la un filtru plisat, aceasta se confecționează prin îndoirea hârtiei de mai multe ori, alternativ și în sens invers, astfel încât să formeze o serie de cute longitudinale.

mecanice, dar filtrează foarte încet. Pentru a înlătutra acest inconvenient, se construiesc plăci alcătuite din straturi cu porozități diferite, suprapuse, de exemplul filtrelor de sticlă Jena 3/5. Aceasta este formată dintr-un strat suficient de gros cu porozitate 3 (a căror mărime a porilor este între 15–30 μm), aplicat peste un strat foarte subțire cu porozitatea 5. Filtrele de sticlă poroasă sunt indicate îndeosebi la filtrarea soluțiilor injectabile; filtrele cu numerele mai mici reţin impurităţile mecanice, nu cedează scame şi permit filtrări rapide, totodată aceste filtre pot fi uşor sterilizate prin căldură, permiţând folosirea lor la preparările aseptice. Curăţirea lor se face turnând pe placă acid sulfuric de 80% în care se adaugă 3–5% nitrat de potasiu şi se lasă 12 ore, apoi se spală cu apă. Amestecul sulfocromic este contraindicat, deoarece, la spălări repetate modifică porozitatea filtrelor.

• *Bujiile filtrante* sunt confecţionate din porţelan poros, preparat prin calcinarea unor amestecuri de caolin (Chamberland), de siliciu (Berkefeld) etc. cu apă sub formă de pastă, presate în forme şi calcinate la 1.000°C. Astfel de filtre au diametrul porilor între 0,3–0,4 μm şi sunt folosite pentru sterilizarea soluţiilor care nu pot fi sterilizate prin căldură.

3. ***Materiale filtrante sub formă de ţesături***

Asigură filtrarea într-un mod analog cu cernerea. Calitatea filtrării este dependentă în primul rând de numărul de ochiuri pe centimetru pătrat şi de felul împletiturii. În practica farmaceutică ţesăturile textile au însemnătatea cea mai mare. Se folosesc mai ales pentru filtrarea cantităţilor mari de lichide, a lichidelor vâscoase, sau care conţin substanţe mucilaginoase. Ţesăturile au în general o porozitate mare, astfel că ele servesc mai puţin ca material filtrant şi mai mult ca un suport pentru suspensiile care se află în lichid, care depunându-se pe material, îi înfundă porii şi servesc la rândul lor ca material filtrant. Dacă lichidul conţine substanţe solide în cantităţi prea mici, se adaugă materiale filtrante ajutătoare, ca de exemplu: pastă de hârtie de filtru, fibre de azbest, fibre de celuloză etc.

Ţesăturile se întrebuinţează fixându-le pe un suport de lemn (tenacul) astfel încât să formeze o glugă (gluga lui Hipocrat) sau sub formă de saci conici. Ţesăturile au avantajul că se pot regenera prin spălare, dar rezistenţa mecanică nu este destul de bună, se pot rupe uşor.

Dintre ţesăturile mai des întrebuinţate în practică menţionăm următoarele:

• *Tifonul* (Tela hydrophila – F.R. X) este o ţesătură de bumbac în amestec cu celofibră. Pentru filtrare se întrebuinţează în 3–4 straturi suprapuse sau combinat cu un strat de vată.

filtrarea la vid, bujiile filtrante se adaptează la vase cu trompa, prin intermediul unor garnituri de cauciuc, lichidul de filtrat fiind introdus în interiorul bujiei. Se poate lucra tot prin intermediul vidului, introducând bujiile în lichid şi făcând vid în interiorul lor, în acest fel lichidul pătrunde de la exterior prin materialul filtrant, iar părţile solide rămân pe suprafaţa exterioară şi astfel se pot spăla uşor.

• *Pipe filtrante,* se utilizează când substanţa solidă este în cantitate neglijabilă. În acest scop, pâlnia de filtrare la gura căreia este fixat materialul filtrant, de obicei poros, se introduce în lichidul de filtrat cu gura în jos şi se pune în legătură printr-un tub de cauciuc cu vasul colector în care se face vid. Procedeul se mai numeşte filtrare inversă.

• *Ultrafiltre,* la care materialul filtrant format din membrane semipermeabile este suprapus (17–18 straturi), fixat între două capace care formează camerele pentru filtrare, etanşarea făcându-se cu şuruburi în fluture. Sunt folosite pentru sterilizări prin filtrare (apă, sucuri de fructe, seruri), cu randamentul 5–400 l/zi.

3. *Filtre cu funcţionare sub presiune sau prin suprapresiune*

Se realizează cu dispozitive cu ajutorul cărora la suprafaţa lichidului se exercită o presiune de câteva atmosfere, cu un compresor. Astfel de filtre sunt:

• *Filtre Seitz cu capac superior,* care au o deschidere de alimentare şi una pentru sursa de presiune.

• *Bujii filtrante,* cu ajutorul cărora filtrarea la suprapresiune se realizează astfel: lichidul de filtrat se introduce printr-un tub metalic cu pereţii rezistenţi în interiorul bujiei filtrante perforate; se face legătura cu bomba de bioxid de carbon şi se realizează o presiune în tub de 20–30 atmosfere, care se citeşte la un manometru.

• *Ultrafiltre,* care pot fi conectate cu ajutorul unui robinet la un compresor.

II. Aparate folosite la nivel industrial

În industrie se folosesc filtre care au construcţia diferită, funcţionează însă practic pe acelaşi principiu – trecerea lichidului de filtrat prin materialul filtrant, la presiune normală, cu ajutorul vidului sau al presiunii.

Alegerea aparaturii potrivite se face în funcţie de natura amestecului de filtrat (lichide volatile, vâscoase, toxice etc.), cantitatea materialului de filtrat, materialul filtrant şi scopul filtrării.

Dintre filtrele care se folosesc în industria farmaceutică şi chimică se pot aminti următoarele:

1. *Filtre care funcţionează la presiune normală*

Un astfel de filtru este *filtrul olandez,* care este constituit dintr-un vas mare, de obicei cilindric din lemn, prevăzut cu un indicator de nivel

La filtrarea unor cantități mai mari de lichid, pentru a evita ruperea hârtiei de filtru la vârful conului prin presiunea lichidului, se protejează vârful filtrului, fie confecționând filtrul cu vârf dublu, fie prin introducerea unui tampon de vată sau de tifon în gâtul pâlniei, sub hârtia de filtru.

Pentru a grăbi filtrarea unor lichide vâscoase se recurge la filtrarea la cald. În acest scop servesc pâlniile cu pereți dubli. Ele sunt constituite dintr-o pâlnie obișnuită de sticlă care se fixează prin intermediul unui dop de cauciuc în tubul unei pâlnii ceva mai mari, din tablă de cupru și care este prevăzut cu un tub lateral de încălzire. Spațiul dintre cele două pâlnii se umple cam 2/3 cu apă care se încălzește cu un bec de gaz, așezat sub tubul lateral. Există și alte modele de pâlnii pentru filtrare la cald, la care încălzirea se poate face cu vapori de apă (în formă de spirală ori pâlnie dublă de sticlă) sau cu ajutorul curentului electric. În lipsa acestor dispozitive, filtrarea la cald se poate realiza cu ajutorul unei pâlnii simple, plasată împreună cu recipientul într-o etuvă încălzită.

2. ***Filtre cu funcționare sub presiune redusă (la vid)***

Diferența dintre presiunile exercitate pe cele două fețe ale filtrului poate fi mărită dacă sub filtru se creează vid cu ajutorul trompei de apă sau a pompelor. În același timp, pe suprafața filtrului, presiunea atmosferică apasă cu o presiune de aproximativ 1 kg/cm^2. În felul acesta, diferența de presiune fiind mărită, lichidul este forțat să străbată cu o viteză mai mare decât în cazul filtrării sub presiune hidrostatică.

Filtre care funcționează sub presiune redusă:

• *Pâlniile Büchner,* confecționate din porțelan sau sticlă, sunt formate din pâlnii cu plăci perforate pe care se așează materialul filtrant (hârtie de filtru). Pâlnia se fixează pe un recipient tip Erlenmayer, care are pe partea superioară un tub lateral pentru conectarea pompelor de vid;

• *Pâlniile cu plăci de sticlă poroasă* de tipul Jean G se folosesc tot pentru filtrări rapide, cu ajutorul vidului, în special la filtrarea soluțiilor injectabile;

• *Filtrul Seitz* are o construcție asemănătoare cu pâlnia Büchner, dar este constituit din mai multe părți demontabile: un corp cilindric confecționat din argint sau cupru argintat, suport cu o sită metalică pe care se așează materialul filtrant, constituit din plăci presate din fibre de azbest și celuloză. Dacă filtrul Seitz funcționează ca filtru de vid, tubul de scurgere se pune în legătură prin intermediul unui dop de cauciuc cu un vas cu trompă, în care se face parțial vid;

• *Bujii filtrante,* au forma unor cilindri închiși la o extremitate cu o manșetă de porțelan sau cu o garnitură metalică, care servește pentru legătura cu sursa de vid. Diametrul bujiilor este de 1,5–5 cm, iar lungimea între 3–50 cm. Ele servesc la filtrarea soluțiilor injectabile, a apei. Pentru

• *Filtrele prese,* sunt des întrebuințate în industrie având următoarele avantaje: suprafața mare de filtrare, viteză de filtrare mare, presiunea exercitată atingând chiar 12 atm., se pot filtra lichide care conțin cantități foarte variate de substanțe insolubile și filtrarea se poate realiza atât la temperatura normală cât și la cald. Pot fi de două feluri:

a) *Filtre prese cu rame,* constituite dintr-o serie de elemente de filtrare, compuse din două plăci, între care se află o ramă, iar între placă și ramă se află întinsă o pânză, care servește ca material filtrant. Elementele de filtrare sunt așezate unul lângă altul și sunt strânse etanș între cele două extremități prin piese de capăt. Suprafețele plăcilor sunt prevăzute cu șanțuri pentru a ușura scurgerea lichidului. Amestecul de filtrat, prin conductele respective este presat în spațiile libere ale ramelor de unde lichidul neavând alt loc de scurgere, este nevoit să treacă prin materialul filtrat și se scurge prin șanțurile plăcilor într-o altă conductă de evacuare. Precipitatul se adună în spațiul liber al ramei.

b) *Filtrele prese cu camere,* nu au rame ci numai plăci care formează între ele un spațiu gol. Precipitatul se adună în aceste spații.

• *Filtrele centrifugale.* În cazul filtrelor centrifugale, filtrarea se face prin acțiunea forței centrifuge. Sunt alcătuite dintr-un cilindru, care are peretele lateral perforat pe care se fixează materialul filtrant (sac de pânză). În interiorul cilindrului se introduce amestecul de filtrat. Cilindrul este învârtit cu ajutorul unui motor, cu circa 800 de turații pe minut. Sub acțiunea forței centrifuge, lichidul străbate sacul filtrant și se scurge prin robinet.

Centrifugarea

Este operația folosită în scopul separării lichidelor de solide. Operația de centrifugare are loc datorită forței centrifuge asupra extremităților sau pe pereții recipientului supus rotației când se realizează o sedimentare grăbită.

După modul de funcționare centrifugele pot fi: centrifuge cu funcționare discontinuă și centrifuge cu funcționare continuă. Primele necesită oprirea și descărcarea tobei când aceasta s-a umplut cu sediment în timp ce la centrifugele cu funcționare continuă această operație se execută mecanic și continuu fără oprirea centrifugei.

Centrifugele sunt construite din materiale foarte rezistente. Încărcarea fiolelor la centrifugele mici se face așezând fiolele opuse două câte două după o prealabilă cântărire astfel încât să se echilibreze aparatul. Punerea în mișcare se face treptat evitând o mișcare prea accelerată de la început.

Decantarea

Este operația mecanică prin care se separă un lichid de o substanță solidă sau de un alt lichid nemiscibil, cu care se găsește amestecat.

şi robinet de curgere. În acest vas pătrunde un altul mai mic din cupru cositorit, cu fundul găurit, iar la fiecare orificiu este sudat un tub cilindric de care este fixat sacul filtrant din pânză. Fiecare sac are diametrul între 10–15 cm şi lungimea până la 200 cm. Vasul se acoperă cu capac. Lichidul de filtrat se introduce în vasul din interior, iar lichidul filtrat trece în vasul exterior de unde se scoate prin robinet. Se întrebuinţează în industrie la filtrarea siropurilor, tincturilor, uleiurilor medicinale etc. Suprafaţa de filtrare este mare şi de aceea sunt folosite pentru lichide mai dense ca siropuri, sucuri de fructe etc.

2. ***Filtre care funcţionează sub presiune redusă (la vid)***

• *Nucele filtrante* sunt cele mai simple, constituite din gresie, din oţel sau material ceramic. Ele au următoarele trei părţi: partea superioară de formă cilindrică sau tronconică, placa perforată care poate să facă corp comun cu partea superioară şi vasul colector inferior. Vasul colector este adaptat etanş de partea superioară. La fundul vasului colector se află un tub de descărcare, prevăzut cu robinet. Pe placa perforată se aşează materialul filtrant (de obicei bumbac, in, azbest). Filtrele nuce prezintă următoarele avantaje: sunt simple, ieftine, uşor de manevrat. Se întrebuinţează mai ales atunci când suprafaţa insolubilă este în cantitate redusă, pentru că suprafaţa de filtrare este destul de mică.

• *Filtrele cu tobă,* sunt construite dintr-o suprafaţă de filtrare cilindrică şi au o turaţie lentă în jurul unui ax orizontal. Tobele sunt construite cu pereţi dubli. Se cunosc două tipuri de filtre cu tobă:

a) când peretele exterior al cilindrului tobei este format dintr-o sită metalică, peste care este întins materialul filtrant format din ţesături. Prin rotire toba pătrunde într-o cuvă, în care se află amestecul de filtrat, menţinut omogen printr-un dispozitiv de agitare. În interiorul tobei se produce vid astfel că lichidul din cuvă este absorbit, iar precipitatul se depune pe peretele tobei, apoi este îndepărtat cu un cuţit;

b) când peretele interior al cilindrului este format din sita metalică, iar materialul filtrant căptuşeşte cilindrul interior. Amestecul de filtrat se introduce în interiorul tobei la un anumit nivel, iar vidul se realizează între cei doi pereţi şi astfel trecerea lichidului prin materialul filtrant se realizează invers, adică din interior spre exterior.

Filtrele cu tobă au randament mai mare decât nucele şi funcţionează continuu.

3. ***Filtre care funcţionează sub presiune***

• *Nucele cu capac,* având la partea superioară un capac care are un tub prin care se face legătura cu pompa care forţează lichidul să treacă prin materialul filtrant. Aceste nuce se întrebuinţează mai ales atunci când solventul are punct de fierbere coborât şi cantitatea de precipitat este mică.

Clarificarea

Este operația de separare a particulelor foarte fine aflate în suspensie într-un lichid. Această operație se aplică atunci când prin filtrare cu filtre obișnuite nu se obțin rezultate bune. Clarificarea constă în înglobarea substanței de separat în materiale coagulante sau absorbante de natură albuminoidică sau cu ajutorul unor materiale insolubile (pulberi sau fibre).

Clarificarea prin adaos de substanțe albuminoide se aplică la mai multe preparate farmaceutice (de ex. la siropuri) însă din cauză că substanțele adăugate (albumina de ou, gelatina etc.) nu coagulează complet, medicamentul se impurifică și astfel nu este indicat acest procedeu.

La fiecare metodă de clarificare impuritățile se îndepărtează prin filtrare.

Metode de clarificare:

– *prin încălzire,* se aplică în cazul sucurilor vegetale, care conțin substanțe albuminoide. Precipitarea lor are loc între 55 și 60°C. Aceste substanțe coagulante antrenează materiile în suspensie (clorofilă, fibre etc.). Se filtrează prin hârtie de filtru;

– *prin fermentare,* se aplică sucurilor care alături de substanțe albuminoide și proteine conțin și zahăr. Prin fermentație rezultă alcool, care precipită pectinele (de exemplu la siropul de zmeură) și substanțele albuminoide, care antrenează și alte substanțe;

– *cu pastă de hârtie de filtru,* care se obține din hârtia de filtru (mici bucăți) care se triturează cu apă caldă, se stoarce și se amestecă cu lichidul fierbinte, se fierbe 5 minute și apoi se filtrează. Cu această metodă se clarifică mai ales siropurile, luând 1–5 g hârtie de filtru la 1.000 g sirop.

– *cu pulberi insolubile,* întrebuințând talc, caolin, bentonită, silicagel etc. în cantitate de 1–10%. Nu se recomandă carbonatul sau oxidul de magneziu, care transmit mediului o reacție alcalină.

Decolorarea

În practica farmaceutică prin decolorare se înțelege de obicei o operație prin care se modifică culoarea unei soluții sau a unui preparat lichid, făcându-l să capete o nuanță mai deschisă, să devină incolor, prin îndepărtarea culorii sau impurităților naturale provenite eventual din preparare.

Decolorarea poate fi realizată prin metode fizice, chimice și optice.

Decolorarea fizică se realizează printr-o filtrare simplă sau prin absorbție pe diferite substanțe și filtrare ulterioară. Această operație nu influențează produsul, dar poate cauza o oarecare reținere a substanțelor active. În practica farmaceutică, ca substanță decolorantă se întrebuințează

Acțiunea de decantare se efectuează în cazurile în care constituenții ce trebuie îndepărtați din soluție se separă datorită diferenței de densitate. În cazul substanțelor solide acestea trebuie să se sedimenteze, să se depună pe fundul vasului.

Decantarea se folosește mai ales atunci când:

- Substanța solidă se găsește sub formă de pulbere fină sau s-ar separa greu prin filtrare;
- Cantitatea de substanță solidă este mai mare în raport cu lichidul și ar îngreuna filtrarea;
- Filtrarea durează timp mai îndelungat, și lichidul se descompune ușor la aer;
- Pentru spălarea unui precipitat;
- Ca operație preliminară filtrării;
- Pentru separarea lichidului extractiv de produs vegetal, în cazul soluțiilor extractive.

Decantarea se realizează prin:

– *înclinarea vasului,* în cazul unor cantități mici de lichide. De obicei nu permite o separare completă, pentru că spre sfârșitul operației se antrenează și sedimentul;

– *sifonare,* care se întrebuințează destul de des. Sifonul este un tub de sticlă sau de cauciuc îndoit, prezentând două brațe inegale, unul mai scurt, care pătrunde în stratul superior al lichidului, până aproape de suprafața sedimentului, celălalt mai lung în exterior. Dacă acest tub este plin de apă, coloana de lichid din brațul mai lung este mai grea și prin scurgere antrenează lichidul din vas. Operația de sifonare trebuie executată încet pentru a nu crea în lichid curenți, care să antreneze mai ales când acesta are o densitate mai mică. Câteodată vârful tubului de sticlă al sifonului care pătrunde în lichid este îndoit, ceea ce evită antrenarea lichidului din faza nemiscibilă. Pentru lichide caustice lichidul este împins în sifon cu un curent de aer sub presiune sau cu ajutorul unei pompe;

– *pâlnii de separare,* folosite pentru separarea a două lichide nemiscibile;

– *recipientul „Florentin”,* care este un aparat cu funcționare continuă. Se întrebuințează mai ales la separarea uleiurilor volatile, preparate prin antrenarea cu vapori de apă. Recipientul este construit din metal sau sticlă, are formă cilindrică cu 2 deschizături laterale (una superioară, alta inferioară). Amestecul ulei-apă se separă după greutatea specifică prin robinetele respective;

– *recipiente cilindrice* prevăzute cu o serie de robinete, așezate la înălțimi diferite, astfel ca decantarea să poată fi efectuată după nivelul lichidului inferior.

urmăreşte concentrarea unei soluţii sau îndepărtarea completă a vehiculului.

Evaporarea cu ajutorul căldurii se utilizează când se urmăreşte evaporarea unei cantităţi mai mari de lichide. Mărirea temperaturii accelerează evaporarea. Evaporarea cea mai simplă se poate face prin încălzire pe baie de apă, când temperatura se apropie de 100°C; se pot obţine temperaturi mai ridicate folosind băi de soluţii saline, băi de ulei. În industrie evaporarea se face în cazane cu manta încălzite cu vapori de apă.

Evaporarea cu ajutorul căldurii şi vidului. Viteza de evaporare creşte odată cu scăderea presiunii atmosferice. Evaporarea şi concentrarea sub vid constituie procedeul cel mai raţional care permite să se lucreze la temperatura obişnuită sau la temperaturi de 40–50°C. Aceste metode se aplică mai ales la produsele termolabile cum este obţinerea extractelor vegetale şi opoterapice.

7. Mărunţirea. Pulverizarea. Cernerea

Mărunţirea

Mărunţirea este operaţia prin care se realizează divizarea unui corp solid în particule mai mici. În general, mărunţirea se efectuează prin aplicarea unei energii, a unei forţe mecanice, care acţionează asupra forţelor de coeziune a materialelor. Cantitatea de energie consumată va fi cu atât mai mare cu cât rezistenţa materialului este mai pronunţată.

Scopul mărunţirii este:

- Asigurarea unei manipulări mai uşoare a materialelor voluminoase;
- Mărirea vitezei de reacţie în procesele chimice;
- Accelerarea operaţiilor fizice ca dizolvarea, uscarea, extracţia;
- Asigurarea omogenităţii pulberilor compuse;
- Resorbţia mai bună în organism datorită măririi suprafeţei totale a substanţelor solide.

În operaţia de mărunţire, se formează iniţial fragmente de mărimi inegale, iar repetarea operaţiei de mărunţire produce bucăţi din ce în ce mai mici.

Procesul micşorării dimensiunilor materialelor solide se numeşte sfărâmare sau mărunţire. Prin sfărâmare se înţelege de obicei numai procesul de micşorare a bucăţilor mari.

Gradul de mărunţire (n) se deduce din raportul dintre diametrul iniţial (D) al produsului înainte de mărunţire sau de pulverizare şi diametrul mediu (d) la sfârşitul operaţiei de mărunţire:

$$n = \frac{D}{d}$$

cel mai adesea cărbunele activ. Pentru decolorare se întrebuințează diferite sorturi de cărbune care au proprietatea de a fixa prin adsorbție substanțele colorate (5 g la un litru). Puterea de decolorare se datorează structurii particulelor de cărbune, porozității, diametrului porilor, volumului intern al capilarelor. Cărbunele se agită cu soluția care trebuie decolorată, apoi soluția se filtrează prin hârtie de filtru de calitate superioară. Dacă este posibil filtrarea se face la cald. Este absolut necesar să se aibă în vedere proprietatea cărbunilor de a reține alcaloizii, sărurile de mercur, de plumb, arsen etc. pentru a nu provoca pierderi în substanțe active cu ocazia decolorării unor soluții.

Decolorarea chimică constă în distrugerea sau modificarea coloranților sau a impurităților cu ajutorul diferitelor substanțe oxidante (apă oxigenată, perboraţi, hipocloriți etc.) sau reducătoare (ditionit, bisulfit de sodiu, bioxid de sulf etc.).

Decolorarea optică este un procedeu nou care constă în adăugarea la soluția de decolorat a unor substanțe (Blankophore, Leucophore, Uvitex, Tinopal, Ultraphore etc.) care au proprietatea de a reflecta razele ultraviolete din spectru, având ca efect modificarea nuanței, fără ca substanța colorantă să fi fost distrusă, îndepărtată sau modificată.

6. Evaporarea

Prin evaporare se înțelege trecerea unui corp din stare lichidă în stare de vapori. Fenomenul are loc numai la suprafața lichidului spre deosebire de fierbere unde trecerea în stare de vapori are loc în toată masa lichidului. Procesul de evaporare se aplică şi la concentrarea soluțiilor. Evaporarea depinde de o serie de factori: temperatura, suprafața de evaporare, agitarea lichidului, gradul de saturare a atmosferei cu vapori rezultați din evaporare, presiunea, etc.

Cantitatea de vapori care se pot forma într-un spațiu definit depinde în primul rând de temperatura şi presiunea la care este supus lichidul de evaporat. Când s-a ajuns la saturarea spațiului înconjurător evaporarea încetează dacă presiunea şi temperatura rămân constante.

Viteza de evaporare a unei soluții apoase în aer liber este influențată de cantitatea de vapori de apă prezenți în aer. Când umiditatea este aproape de punctul de saturare evaporarea este mult încetinită.

Operația de evaporare poate avea loc spontan, cu ajutorul căldurii şi cu ajutorul vidului.

Evaporarea spontană se foloseşte când lichidul este volatil. Se folosesc vase cu deschidere largă, capsule de porțelan, sticle de ceas în care se aduce lichidul şi se lasă în contact cu aerul. Această metodă se aplică mai ales când lichidul de evaporat este în cantități mici şi se

• Procesul de mărunțire trebuie să fie cât se poate de economic.

• Trebuie să se asigure protecția muncii, tehnica securității în muncă, în special în cazul substanțelor toxice și iritante.

Metode de mărunțire și aparatură:

– *Tăierea (concissio).* Este metoda de mărunțire care se folosește în primul rând la produsele vegetale. În laboratoare și la nivel de farmacie, pentru tăierea produselor vegetale se întrebuințează un cuțit cu mâner, care are o extremitate fixată astfel încât se poate mișca în jurul unui ax. În industrie, se folosesc dispozitive de tăiat produse vegetale în care un transportor cu bandă dirijează materialul vegetal între valțurile striate unde este presat și împins sub cuțitul așezat după aceste valțuri. Produsele vegetale friabile (frunze, ierburi, flori) înainte de mărunțire se umezesc prin stropire cu apă, pentru a deveni mai flexibile, iar după tăiere aceste materii vegetale se usucă imediat, altfel pot mucegăi. În mod normal, tăierea este o operație care precede pulverizarea;

– *Sfărâmarea sau concasarea.* Este o operație prin care bucăți mai mari de substanțe sunt reduse în fragmente mai mici prin lovire. Se aplică substanțelor dure sau semidure, materiilor prime de origine minerală. În farmacie sfărâmarea cantităților mai mici de substanțe se realizează prin lovire cu pistilul în piulițe de metal. În industrie, sfărâmarea se execută cu ajutorul concasoarelor de diferite tipuri sau în mori speciale. După construcția lor, concasoarele pot fi: conice, cu ciocane, cu valțuri, cu fălci etc.

Pulverizarea

Pulverizarea este operația prin care corpurile solide sunt reduse în fragmente foarte mici, până la dimensiuni coloidale.

Pulverizarea se poate efectua prin:

– lovire, aplicând lovituri perpendiculare, puternice pe suprafața substanței;

– triturare, efectuând o mișcare de apăsare în sens circular de la stânga spre dreapta asupra substanței.

Pulverizarea se efectuează la nivel de farmacie prin triturare în mojare sau cu ajutorul râșnițelor, iar la nivel industrial prin măcinare în diferite tipuri de mori.

Pulverizarea în farmacie

Pulverizarea cantităților mici de substanțe se execută în mojar, care este un vas de forma unei cupe cu baza uneori plată și cu pereții groși, pentru a avea rezistența necesară. Poate fi confecționat din porțelan, sticlă sau agat. Pulverizarea se realizează cu ajutorul pistilului, care are formă cilindrică, unul din capete având drept terminație o calotă sferică turtită. Triturarea se efectuează mișcând pistilul circular pe suprafața

Acest proces este legat de un consum mare de energie mecanică, de aceea alegerea justă a metodei de sfărâmare are o importanță extrem de mare din punct de vedere economic.

În vederea alegerii unei instalații de mărunțire este nevoie să se analizeze următorii factori:

– factori referitori la materialul de mărunțit: mărimea, forma și structura materialului de mărunțit; cantitatea; umiditatea; densitatea; elasticitatea; plasticitatea; temperatura de topire; stabilitatea termică;

– factori referitori la produsul care trebuie obținut: mărimea particulelor, suprafața specifică, volumul specific, greutatea specifică, forma și structura particulelor, stabilitatea pulberii etc.;

– factori referitori la mașinile de mărunțire: modul și durata de acționare, uzura suprafețelor, impurificarea produsului, productivitatea, temperatura de lucru, gradul de mărunțire;

– factori referitori la întreaga operație de mărunțire: consumul specific de energie, manopera, costul operației, adăugarea unor ingrediente favorabile operației, funcționarea continuă sau intermitentă.

Dintre aceşti factori, mai importanți sunt:

– duritatea, este proprietatea care exprimă tăria relativă a materialelor solide și este un indiciu pentru rezistența la mărunțire. Din acest punct de vedere materialele se divid în: materiale dure și moi. Pentru mărunțirea materialelor dure se vor prefera mașini cu viteze mici ale arborilor de legare;

– umiditatea materialelor, influențează operația de mărunțire micșorând productivitatea morilor și mărind consumul de energie și costul operației. O umiditate peste 5% apă a materialelor face să scadă productivitatea morilor;

– gradul de mărunțire, care variază cu tipul morii, cu duritatea materialului și cu mărimea inițială a fragmentelor;

– energia necesară pentru mărunțire.

Operațiile de mărunțire se realizează prin:

- Tăiere-forfecare.
- Presare.
- Strivire.
- Despicare.
- Lovire.
- Frecare-triturare.

Reguli de mărunțire:

- Mărunțirea trebuie să se facă până la dimensiunea necesară.
- În timpul mărunțirii trebuie să se formeze particule de mărimi uniforme.
- Prin mărunțire substanțele trebuie să-și păstreze nemodificate compoziția și proprietățile farmaceutice.

Pulverizarea substanțelor care se aglomerează, ca oxidul și carbonatul de magneziu, oxidul de zinc, se face prin frecare prin sită. Sita funcționează ca o pilă și răzuiește substanța aglomerată. Gradul de finețe al pulberii este în raport cu mărimea ochiurilor sitei.

Pe lângă procedeele enumerate, în farmacie se întrebuințează și diferite mori, acționate manual sau electric. Dintre acestea se pot menționa râșnițele la care dispozitivul de măcinare este conic, cu partea îngustă îndreptată în sus, putându-se învârti în jurul unui ax într-un locaș fix. Distanța dintre con și lăcaș se poate regla. Atât conul cât și lăcașul sunt prevăzute cu striații sau dinți. Prin reglarea suprafețelor de măcinare, se poate obține o pulbere cu finețe dorită. Încărcarea se face în partea superioară, iar pulberea părăsește râșnița în partea inferioară. În ultimul timp, în farmacie se folosesc râșnițele electrice în care dispozitivul de pulverizare este o paletă – cuțit care are o turație mare (Turmix, Mixer, etc.).

Pulverizatorul de tip mixer are o cutie de oțel rezistentă și un motoraș asincron, cu rezervă mare de energie (3.000 turații/minut) care acționează dispozitivul de măcinat.

Porfirizarea este o metodă de pulverizare prin care se obțin pulberi foarte fine. Se execută cu un pistil plat sau ușor concav la bază, care servește pentru frecarea substanței pe o placă perfect lustruită din material dur ca porfirul, oțelul inoxidabil, sticlă, porțelan, agat. Porfirizarea se poate face lucrând cu substanțe uscate când acestea sunt solubile în apă, sau se alterează în prezența apei (săruri de bismut, mercur, acid arsenios, fier metalic) sau cu substanțe umezite, când acestea sunt insolubile (fosfat tricalcic, carbonat de calciu etc.).

Pulverizarea în industrie

Pulverizarea sau măcinarea se realizează în industrie cu diferite tipuri de mori. Dintre aceste tipuri, următoarele au o importanță mai mare în industria de medicamente:

Moara cu discuri verticale, este un tip de moară de mică capacitate, care are un mecanism de măcinare, compus din două discuri verticale a căror distanță se poate regla. Un disc este fix iar celălalt este mobil rotindu-se cu un ax helicoidal care conduce materialul între discuri (fig. 23).

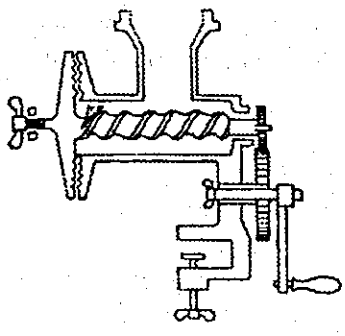


Fig. 23. – *Moară cu discuri verticale* (după Ionescu Stoian – 1974).

Mori centrifugale cu discuri. Materialul se sfărâmă în aceste mori cu ajutorul unor cuțite sau bare fixate pe niște discuri sau între dinții discurilor care se învârtesc cu mare viteză. Din acest grup fac parte:

mojarului, când din cauza frecării substanței între fundul sau peretele mojarului şi pistil, se realizează pulverizarea.

După ce substanța a fost pulverizată, se separă prin cernere în particule de dimensiuni diferite. După F.R. X substanțele se pulverizează fără reziduu. Un eventual reziduu, se pulverizează din nou şi se încorporează în amestec.

F.R. precizează gradul de mărunțire sau pulverizare al substanțelor prin cifre romane trecute între paranteze numai în cazul unor preparate oficinale (de exemplu: pulbere de ipeca şi opiu) sau la unele forme farmaceutice (de exemplu: soluții extractive). Pentru celelalte substanțe nu se dau indicații.

Majoritatea substanțelor se pulverizează integral, „fără reziduu". Sunt unele substanțe, mai ales de natură vegetală, care au o structură neomogenă, cu părți mai dure care se pulverizează mai greu şi alte părți care se pulverizează mai uşor. Din această cauză, la cernere se separă părțile de diferite rezistențe. În acest caz, fracțiunile de pulbere pot varia în compoziție în cursul pulverizării, ceea ce permite o separare a părților mai active de cele mai puțin active. Exemplu: rădăcina de ipeca, care în parenchimul cortical conține cantități mai mari de principii active şi se pulverizează mai uşor decât țesutul lemnos sărac în cernere se numeşte „pulverizare cu reziduu".

Produsele vegetale şi unele substanțe toxice sau iritante, ca de exemplu: Ipecacuanhae radix, Saponariae radix, Belladonnae folium, Digitalis follium, Cantharidum, Hydrargyrum bichloratum etc., se pulverizează în mojare acoperite şi se cern cu site închise. Mojarele acoperite au forma obişnuită, dar sunt acoperite cu o piele, pânză sau foaie de cauciuc, de formă conică, care este fixată la bază de pereții mojarului iar la vrf de pistil. Este recomandat ca pulverizarea acestor substanțe să se realizeze sub nişe sau în mori închise cum este moara de bile.

Pulverizarea unor substanțe medicamentoase este anevoioasă şi pentru a uşura operația, se adaugă unele substanțe străine, inactive. Acest mod de pulverizare se numeşte *pulverizarea prin intermediu.*

- Ca substanțe intermediare solide, se utilizează zahărul, pentru pulverizarea semințelor oleaginoase (de dovleac, de in), a vanilinei, a secarei cornute etc.
- Ca substanțe intermediare lichide se pot folosi: alcoolul pentru pulverizarea camforului, acidului boric; cloroformul sau eterul pentru pulverizarea iodului etc.
- Ca substanțe intermediare gazoase, se utilizează în scopul obținerii unei pulberi foarte fine, aducerea sub formă de vapori a unor substanțe ca: sulful, calomelul etc.

pulverizat alunecă pe suprafața interioară a tamburului, deci măcinarea se efectuează în mică măsură. La turații mari bilele însoțesc tamburul până la o anumită înălțime și apoi cad lovind materialul, executând o acțiune eficace. La turații mai mari forța centrifugă întrece greutatea bilelor care nu vor mai cădea iar acțiunea de pulverizare încetează. Există o turație optimă care oferă cel mai bun randament de pulverizare.

Mori vibratoare. Sunt de fapt mori cu bile, în care mărunțirea are loc sub acțiunea vibrațiilor de o anumită frecvență și amplitudine. Contrar morilor obișnuite cu bile, care au o turație lentă și la care acțiunea de pulverizare este realizată prin lovirea și frecarea materialului cu bilele, în morile vibratoare, bilele au o mișcare circulară mare, datorită rotației mari de 1.500–3.000 de turații/minut. Arborele excentric dă cilindrului în același timp mișcări vibratoare circulare de amplitudine mică, de 3–5 mm. Datorită acțiunii circulare, materialul care se află printre bile este măcinat fin într-un timp scurt (fig. 26).

Mori cu jet. La aceste mori, mărunțirea este efectul turbulenței produse de jeturi de fluid – aer sau vapori de apă – a căror energie trece prin destindere de la câteva zeci de atmosfere la presiunea atmosferică asupra materialului. Dintre acestea se utilizează micronizatorul, alcătuit dintr-o circulară de mărunțire prin al cărui perete lateral pătrund injectoare în direcție aproape tangențială. Materialul este introdus injectat în camera de mărunțire unde sub acțiunea combinată a jeturilor de aer sau vapori care creează o zonă circulară de turbulență foarte intensă și a forțelor centrifuge, se produce prin loviri și frecări, pulverizarea materialului. Aerul care a servit pentru mărunțire trece prin centrul camerei în ciclon unde se separă produsul pulverizat (fig. 27). Micronizatorul este folosit pentru pulverizarea foarte fină a sulfului, calomelului, baritei, talcului, pigmenților, antibioticelor.

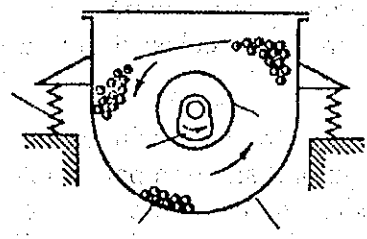


Fig. 26. – *Principiul morilor vibratoare* (după Ionescu Stoian – 1974).

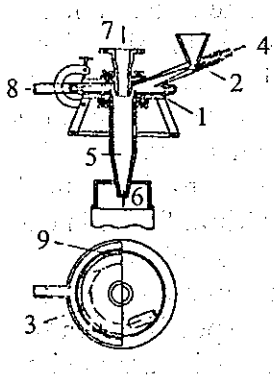


Fig. 27. – *Moară cu jet* (după Popovici A. – 1999).

Morile coloidale. Pentru o măcinare foarte fină în care trebuie să se obțină particule cu dimensiuni de ordinul milimicronilor, se folosesc mori coloidale. Măcinarea are loc în aceste mori prin frecare și lovire și se face pe cale umedă sau pe cale uscată. Dacă pulverizarea se face într-un mediu lichid, operația este ceva mai ușoară, deoarece lichidul exercită prin forța transmisă de dispozitivul de măcinat o acțiune de forfecare.

a) *Dezintegratorul.* Este format din două discuri fixate pe axe separate care se rotesc cu turație mare în sens invers, pe care sunt fixate în cercuri concentrice, tije de oțel dur astfel încât cercurile cu tije ale unui disc se rotesc în intervalele dintre cercurile cu tije ale celuilalt disc. Distanța dintre tije se micşorează cu cât fac parte dintr-un cerc mai îndepărtat de centru. Unul dintre discuri are o deschidere centrală de alimentare. Materialul de măruntit introdus lateral de-a lungul axului discurilor este aruncat spre periferie şi sfărâmat de barele discului opus, care se învârte în sens invers. De aici materialul este aruncat înapoi spre celălalt disc şi se sfărâmă sub acțiunea loviturilor. Când dimensiunile particulelor ajung la un diametru mai mic decât distanțele între barele ultimului şir de bare, particulele sunt aruncate din corpul aparatului şi se elimină prin pâlnia de descărcare. Dezintegratoarele au o turație de 1.200–1.300 rotații/minut.

b) *Dismembratoarele.* Se aseamănă cu dezintegratoarele, însă numai unul dintre discuri este rotativ, iar celălalt este fix. Numărul de rotații al discului mobil trebuie să fie de două ori mai mare pentru a atinge aceeaşi acțiune de lovire şi pulverizare ca la dezintegratoare, în schimb, ele prezintă avantajul că necesită un singur arbore de angrenaj.

Moara Perplex este un dismembrator des întrebuințat. Spațiul de măcinare este înconjurat de o sită. Astfel numai particulele care trec prin ochiurile sitei pot părăsi moara. Schimbând sita, se poate obține o pulverizare fină sau mai puțin fină (fig. 24).

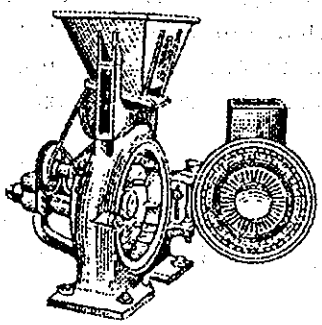


Fig. 24. – *Moara Perplex* (după Ionescu Stoian – 1974).

Moara cu pietre orizontale. Este constituită din două pietre cilindrice plate, cu axul vertical, suprapuse orizontal. Piatra superioară de obicei este fixă, iar cealaltă mobilă, mişcându-se în jurul axului său. Pietrele pot fi netede, striate sau canelate. Materialul este introdus prin alimentatorul pietrii superioare şi în câmpul măcinării este antrenat spre periferie. Serveşte pentru măcinarea materialelor dure (carbonat de calciu, sulfat de calciu, cărbune etc.).

Mori cu bile. Se compun dintr-un cilindru (tobă) cu pereți foarte rezistenți, în interiorul căruia se găsesc bile de porțelan, de fier sau de gresie, care realizează măcinarea prin frecarea între bile a materialului. Datorită forței centrifuge, produsul de măruntit se ridică odată cu bilele pe peretele tobei, până la o anumită înălțime de unde apoi cad, lovind, frecând şi pulverizând produsul (fig. 25). La viteze mici bilele şi materialul de

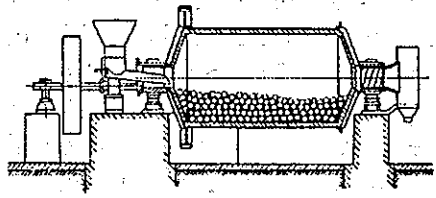


Fig. 25. – *Moară tubulară cu bile* (după Ionescu Stoian – 1974).

Randamentul de cernere depinde de:

- Suprafața utilă.
- Construcția sitei.
- Condițiile de lucru.

Pentru cernerea pulberilor toxice sau iritante, se întrebuințează site acoperite sau închise în cutii, care pot avea fixat pe capacul cutiei un mâner în legătură cu un dispozitiv de perii, care vine în contact cu pânza sitei. Prin mișcarea periilor se realizează o uşoară frecare şi o cernere mai rapidă.

F.R. X prevede un număr de 9 site standard, numerotate convențional (Tabelul 5).

TABELUL 5

Site oficinale în F.R. X

Numărul sitei	Grad de finețe	Latura interioară a ochiului (în milimetri)	Numărul de ochiuri pe centimetru pătrat	Diametrul sârmei (în milimetri)
I	fragmente mari	6,3	1,292	2,5
II	fragmente mijlocii	4,0	3,18	1,6
III	fragmente mici	2,0	11,1	1,0
IV	pulbere groscioară	0,8	59,1	0,5
V	pulbere mijlocie	0,315	362	0,2
VI	pulbere semifină	0,25	595	0,16
VII	pulbere fină	0,16	1478	0,1
VIII	pulbere foarte fină	0,12	2500	0,08
IX	pulbere extrafină	0,08	5910	0,05

Factorii care influențează cernerea:

Materialul care trece prin sită este numit *cernut,* iar rezidul care rămâne pe pânza sitei după cernere se numeşte *refuz.*

Cernerea este dependentă de următorii factori:

1. *Natura materialului,* influențează în măsură mai mică cernerea, excepție făcând doar materialele lipicioase care îngreunează operația şi materialele dure care uzează mult suprafața de cernere.

2. *Forma particulelor.* Granulele de formă sferică trec mai uşor prin ochiurile sitei decât particulele alungite. Materialul cu particule de formă diferită înfundă sita. Forma tabulară (foițe) opreşte trecerea prin ochiurile sitei şi îi micşorează capacitatea de cernere.

Particulele de pulverizat nu sunt deci mărunțite numai prin acțiunea și contactul direct cu dispozitivul de măcinare, ci și prin acțiunea mediului.

Un tip de moară coloidală pentru măcinare umedă este *moara Premier* (fig. 28), care are un rotor tronconic care se rotește foarte rapid (15.000 rotații/minut) la distanță mică, reglabilă între 0,025–1 mm, de carcasă. Suspensia de pulverizat intră prin partea inferioară a aparatului prin aspirare, și după pulverizare iese prin deschiderea de evacuare.

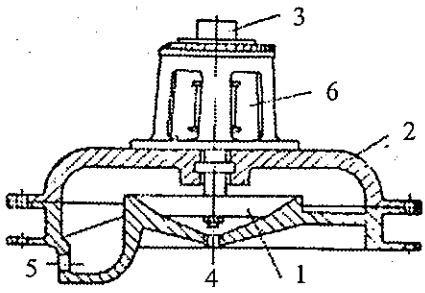


Fig. 28. – *Moară coloidală Premier* (după Ionescu Stoian – 1974).

Pentru măcinarea fină uscată se utilizează *mori coloidale centrifugale* care se încarcă cu un număr mare de bile (1.000–10.000) cu dimatrul de la 8–15 mm. La rotația rapidă a talerului, bilele sunt aruncate cu viteză mare de forța centrifugă spre periferie, producând un număr foarte mare de lovituri pe minut asupra materialului, care face același drum ca și bilele pulverizându-se foarte fin.

Cernerea

Operația prin care se urmărește separarea dintr-un amestec cu ajutorul sitelor a particulelor unei substanțe solide care trec prin ochiurile sitei, de cele care nu trec, se numește *cernere*. Dacă separarea se face în mai multe porțiuni cu diferite grade de mărunțire, operația se numește *sortare*.

După F.R.X. gradul de finețe al pulberilor este determinat de sitele folosite la cernere și este indicat printr-o cifră romană scrisă în paranteză, alături de numele substanței. Reziduul de la cernere, obținut cu sita indicată, nu trebuie să fie mai mare de 5% și se prevede să nu fie mai mic de 60%, cu sita imediat superioară.

Sitele se compun din corpul sitei și din pânza sitei, confecționată din fire metalice, de fier galvanizat, oțel inoxidabil, aluminiu, alamă, fire de păr, de mătase, fibre sintetice sau din plăci de tablă perforată. Țesăturile sunt fixate pe cadrane de lemn, tablă sau pe cercuri de sârmă și acestea sunt aplicate la corpul sitei, care este un cilindru a cărui înălțime este mică în raport cu diametrul. Ochiurile pânzelor sunt de formă pătrată, circulară sau poligonală, de diferite mărimi. Sitele la care diametrul ochiurilor este mai mare de 1 mm se numesc ciururi.

Firele sau lamele sitei formează o suprafață de cernere din care se distinge o suprafață utilă, constituită din perforațiile respective (ochiuri) și din suprafața sau spațiul mort. Suprafața utilă este mai mare la sitele formate din fire așezate în sistem de grătar și mai mică la țesături și perforații pătrate.

speciale. Aceste site se caracterizează prin vibraţii diferite ca amplitudine, care duc la cernere. După modul în care este construit dispozitivul care provoacă vibraţie, se împart în: site vibratoare cu inerţie, cu lovire şi electromagnetice. Sita de inerţie este alcătuită dintr-o cutie cu 1–2 site. Este pusă în mişcare prin intermediul unor curele sau cu un electromotor. Sita electromagnetică, la care vibraţiile sunt realizate de un mecanism similar cu soneria electrică, prin închiderea unui circuit, este atrasă de un electromagnet, însă în acelaşi moment se întrerupe circuitul datorită unor arcuri care îndepărtează sita de electromagnet, circuitul se închide şi mişcările se repetă.

Sortarea unui material se obţine cu *sortatoare sau clasoare* de diferite tipuri.

Materialul este dispus pe o suprafaţă de cernere şi este dezaglomerat datorită vibraţiilor produse de un electromagnet. Un curent de aer străbate suprafaţa de cernere şi antrenează particulele mai mici, în funcţie de viteza curentului, care sunt reţinute de un dispozitiv de captare. Particulele mai mari rămân pe reţeaua sitei.

8. Uscarea

Uscarea este o operaţie prin care se îndepărtează parţial sau total umiditatea din substanţele solide, lichide sau gazoase.

În multe cazuri apa este prezentă în material datorită unor legături de natură chimică şi fizică (apa de cristalizare). În acest caz operaţia este denumită *deshidratare.*

Obiectivele majore ale uscării sunt următoarele:

– asigurarea conservării unor materiale ca: produse vegetale, animale etc. care s-ar altera în prezenţa umidităţii;

– uşurinţa la manipulare şi transport;

– obţinerea unor preparate farmaceutice, ca extracte uscate;

– posibilitatea de prelucrare în forme farmaceutice (ca granulate, comprimate) a substanţelor cu apă de cristalizare.

În practica farmaceutică procesul de uscare se aplică în principal la produse gazoase, lichide şi mai ales la solide.

Uscarea gazelor

Se folosesc în acest scop tuburi în formă de V umplute cu substanţe avide de apă, de exemplu: clorură de calciu, hidroxid de potasiu, oxid de calciu etc., având grijă ca să nu se producă reacţii între gazul uscat şi substanţă. Operaţia se face în sistem închis. Un gaz poate fi uscat şi pe acid sulfuric concentrat.

3. *Granulometria materialului,* influenţează foarte mult cernerea. Granulele cu diametrul mai mic decât latura ochiului sitei trec şi nu influenţează randamentul, ca şi granulele cu diametrul mai mare decât latura ochiului sitei, care alunecă uşor pe suprafaţa sitei şi nu opresc granulele mici să treacă. Granulele cu dimensiuni apropiate de ale ochiurilor sitei produc dificultăţi căci înfundă sita, de aceea se recomandă în acest caz să se lucreze cu sita cu ochiurile cu 10–15% mai mari decât dimensiunea de fracţionare.

4. *Alimentarea sitei,* cu materialul insuficient micşorează producţia, iar alimentarea prea abundentă mărind stratul de material de pe suprafaţa de cernere coboară randamentul. O alimentare neregulată are ambele dezavantaje.

5. *Forma şi dimensiunile sitei.* Cu cât materialul parcurge un drum mai lung pe sită, randamentul de separare creşte. Pentru material cu granule sferice se recomandă site cu ochiuri circulare sau pătrate, iar pentru materiale cu granule neregulate site cu ochiuri alungite, dreptunghiulare.

6. *Mişcarea materialului şi a sitei.* Este bine ca materialul să se mişte sacadat sau în salturi pentru a oferi posibilitatea granulelor mici să ajungă la suprafaţa de cernere.

Site industriale

În industrie, după forma suprafeţei de cernere (plană, cilindrică), modul de funcţionare (fix, oscilant, vibrator) şi după modul cum este realizată suprafaţa de cernere (grătar, placă perforată etc.) se deosebesc următoarele tipuri de site:

• *Site cu grătar,* care sunt construite din bare de oţel distanţate între ele, suprafaţa de cernere formând un grătar. Au o înclinare de 10–20°. De obicei mai multe grătare sunt suprapuse şi sunt acţionate de un dispozitiv cu axă excentrică, care mişcă grătarele concomitent, în sens invers.

• *Site oscilante.* Din punct de vedere al construcţiei se aseamănă cu sitele grătare. Sunt formate din una sau mai multe rame pe care sunt fixate suprafeţele de cernere şi din dispozitivul de acţionare cu excentric sau arbore cotit. Aceasta produce mişcări oscilante, rectilinii, circulare sau eliptice cu planul sitei sau în plan perpendicular pe sită.

• *Site rotative.* Au ca suprafaţă de cernere o împletitură de sârmă sau de tablă perforată în formă de tambur cu secţiunea circulară sau poligonală. De obicei sunt montate pe o axă înclinată cu 2–9°, având tamburul împărţit în lungul său în 2 sau 3 porţiuni, cu găuri din ce în ce mai mari, pentru sortare în mai multe fracţiuni.

• *Site vibratoare.* La acest gen de site, cadrul cu suprafaţa de cernere este menţinută în vibraţie prin lovituri dese, provocate de dispozitive

Liofilizarea

Uscarea prin liofilizare sau uscare prin sublimare în vid, criodesicarea sau criosublimarea se aplică produselor farmaceutice biologice ca: antibiotice, enzime, hormoni, plasmă etc., precum şi pentru uscarea altor substanţe termolabile.

Liofilizarea, este procedeul de uscare rapidă a substanţelor, prin sublimarea gheţii în vid după o prealabilă congelare a soluţiilor apoase supuse liofilizării.

Procedeul de liofilizare prezintă *avantaje* deosebite prin faptul că se lucrează la temperaturi scăzute, astfel:

- Solvenţii volatili pot fi recuperaţi cu pierderi minime.
- Este redusă complet acţiunea enzimelor şi bacteriilor ca şi influenţa oxigenului asupra produselor.
- Se obţine o umiditate reziduală foarte scăzută, care imprimă o stabilitate îndelungată produselor.
- Are loc menajarea substanţelor termolabile.
- Se păstrează proprietăţile iniţiale (solubilitate, stabilitate).

Un ciclu de liofilizare cuprinde:

– *pregătirea materialului* sau a soluţiilor pentru liofilizare, care constă în introducerea materialului în dispozitive automate în condiţii de asepsie, în recipiente individuale sau „în vrac" deci expuse pe tăvi, în cantităţi mari;

– *congelarea,* care se realizează cu diferite amestecuri frigorifice sau lichide frigorigene „freoni" (de exemplu freon 12, 13, 22; clormetilul, zăpadă carbonică sau amestecuri de clorură de sodiu sau clorură de calciu cu gheaţă);

– *sublimarea,* care decurge la temperaturi cuprinse între –20°C şi –70°C şi la un vid avansat de ordinul 10^{-3} –10^{-5} Torri. Întâi se încălzeşte partea inferioară a substanţei congelate, iar vaporii de apă formaţi, sunt evacuaţi datorită vidului. Eliminarea completă a cristalelor de gheaţă coincide cu creşterea temperaturii;

– *desecarea finală* constă în uscarea preparatelor la 1% umiditate. Prin sublimare, se obţine o umiditate reziduală de 5%, pentru eliminarea căreia sublimarea este urmată de desecare finală. În acest scop produsul se încălzeşte până la 60°C, dacă nu este sensibil;

– *prelucrarea finală,* constă în închiderea flacoanelor, a fiolelor în condiţii sterile.

Părţile componente ale unei instalaţii de liofilizare:

– *camera de congelare şi sublimare,* care este un recipient de formă paralelipipedică sau cilindrică, prevăzut cu rafturi în care sunt introduse conductele prin care circulă agentul frigorific precum şi rezistenţele electrice. Pe aceste rafturi se introduc platourile cu substanţe de liofilizat. Aici are loc congelarea, sublimarea şi desecarea finală;

Uscarea lichidelor

În acest caz se poate vorbi despre două cazuri:

– uscarea unui lichid care conține o anumită cantitate de apă care trebuie eliminată;

– uscarea soluției apoase a unei substanțe fixe.

În primul caz un exemplu este evaporarea apei din glicerină pe baia de apă, sau dacă lichidul este volatil se recurge la deshidratare (de exemplu, eterul din care se elimină apa cu sulfat de sodiu anhidru).

Uscarea lichidelor care conțin în soluție substanțe fixe poate fi obținută prin diverse sisteme dintre care cele mai importante și mai moderne sunt atomizarea și liofilizarea.

Uscarea prin pulverizare, atomizare sau nebulizare

Este unul din procedeele preferate pentru uscarea produselor ușor alterabile, cum sunt unele soluții extractive care nu pot fi uscate cu sisteme comune fără a suferi modificări mai mult sau mai puțin profunde.

Acest sistem este bazat pe dispersarea lichidului sub formă de mici picături și o uscare rapidă (până la 1–2 secunde) a acestora cu ajutorul unui curent de aer cald.

Pulverizarea lichidului este obținută cu diverse sisteme dintre care cele mai importante folosesc:

– un disc care se învârte cu viteză ridicată – 6.000–10.000 turații/minut și transformă produsul lichid dispersat sub forma unui nor fin în pulbere iar acesta este uscat de un curent de aer cald care circulă de jos în sus;

– un injector prin care este forțat să treacă lichidul cu presiune înaltă de 30–200 atmosfere iar picăturile obținute sunt uscate de un curent de aer cald.

O instalație modernă de uscare prin pulverizare cuprinde următoarele: aparat de pulverizare, cameră de uscare, încălzitor de aer, distribuitor de aer, sistem de transport al produsului de uscat, ciclon, recipient colector, bateria de filtrare a aerului aspirat.

Procedeul de uscare prin atomizare este folosit în industria farmaceutică pentru producția de extracte uscate, opoterapice, fermenți, aminoacizi, glucoză, lapte praf.

Un alt procedeu care permite uscarea lichidelor este bazat pe folosirea unor cilindri încălziți. Lichidul este dispersat pe suprafața cilindrilor și se transformă într-o pulbere fină. Acest procedeu este mai economic dar poate influența proprietățile produselor datorită căldurii ridicate la care se lucrează.

La produsele foarte sensibile la căldură se folosește pentru uscare procedeul de liofilizare.

Din punct de vedere dinamic în procesul de uscare, viteza de uscare descreşte continuu, pe măsură ce materialul se usucă. Practic, în prima jumătate a timpului de uscare, materialul cedează circa 90% din umiditate, iar în jumătatea a doua, restul de 10%. Această descreştere însă nu este proporţională. Iniţial se observă o perioadă cu viteză de uscare constantă, timp în care se elimină cea mai mare parte de umiditate, după care la un anumit procent de umiditate, viteza de uscare descreşte. Punctul de trecere între cele două perioade se numeşte „punct critic", iar umiditatea materialului în acest moment este denumită „umiditate critică".

În mod obişnuit, uscarea nu se face complet, ci se urmăreşte să se atingă numai o anumită limită – umiditate de echilibru – care diferă după natura substanţei. Produsele vegetale se usucă până la 10%, amidonul până la 15%, substanţele cristalizate până la o anumită umiditate la care sunt stabile în condiţii normale de păstrare.

Alegerea metodelor de uscare depinde de modul în care apa este legată în materialul de uscat, întrucât aceasta influenţează energia necesară pentru îndepărtarea ei şi viteza de uscare.

Metode de uscare

Uscare la aer – procedeul cel mai simplu de uscare, se aplică în cazul substanţelor care pierd uşor umiditatea şi nu sunt influenţate de agenţii atmosferici. Uscarea se efectuează în aer liber, la soare, la umbră sau în spaţii închise, întinzând substanţele în straturi subţiri, pe coli de hârtie, plăci de sticlă, faianţă sau pe reţele de sârmă sau pânză. Procedeul se aplică în cazul majorităţii produselor vegetale, a unor precipitate etc.

Uscarea la cald – se face în cazul substanţelor termostabile. Temperatura şi timpul uscării variază după proprietăţile substanţei. Transmiterea căldurii se poate face în trei moduri:

- Prin convecţie, când aerul cald, apa caldă sau vaporii de apă, venind în contact cu pereţii aparatului, îi transmit acestuia căldură;
- Prin conducţie, când aparatul este în contact direct cu sursa de căldură (electricitate, gaz);
- Prin radiaţie termică, provenită de la diferite surse de căldură.

În general uscarea la cald se face la temperaturi între 40–110°C. La alegerea temperaturii trebuie să se ţină seama de proprietăţile chimice ale substanţei. De exemplu: carbonatul de amoniu, ureea, se descompun la 60°C, azotatul de amoniu la 70°C, bicarbonatul de sodiu la 80°C.

Uscarea în vid – se aplică substanţelor care cedează mai greu umiditatea, dar se alterează la o temperatură mai ridicată. De obicei, se aplică la uscarea următoarelor materiale:

– *condensatorul,* care poate avea diferite forme, de obicei cilindrică, răcit cu diverşi agenţi frigorifici;

– *pompele de vid,* se utilizează în mod obişnuit două pompe:

a) pompa rotativă de ulei care asigură vidul preliminar de 10^{-2} Torr;

b) pompe de difuziune cu ulei siliconat;

– *grupurile frigorifice,* liofilizatoarele moderne sunt prevăzute cu două grupuri frigorifice separate: unul pentru camera de sublimare şi unul pentru condensator;

– *dispozitive de reglare automată,* care asigură dirijarea automatizată.

În industria farmaceutică se acordă o atenţie deosebită asepsiei, motiv pentru care atât încăperile cât şi liofilizatoarele sunt sterilizate prin iradiere cu raze ultraviolete sau cu un amestec de 2% oxid de etilen şi 89% freon.

Uscarea solidelor

La uscarea solidelor eliminarea apei se face prin evaporare. Evaporarea de la suprafaţa materialului are loc când tensiunea de vapori superficială este mai mare decât tensiunea de vapori a stratului de aer înconjurător la o temperatură determinată. Când aceste două valori devin egale evaporarea este nulă.

Viteza de uscare depinde de o serie de factori dintre care cei mai importanţi sunt: suprafaţa de evaporare a materialului, gradul de mărunţire a materialului, diferenţa dintre tensiunea de vapori a aerului şi cea de la suprafaţa materialului, viteza de circulare a aerului şi presiune.

Durata uscării se poate exprima cu următoarea formulă:

$$T = \frac{G \cdot (u_1 - u_2)}{U \cdot S \cdot A}$$

în care:

T = durata de uscare (ore);

G = cantitatea de substanţă care rezultă din uscare (kg);

$u_1 - u_2$ = diferenţa dintre umiditatea iniţială şi finală a substanţei (kg/kg substanţă);

U = viteza de uscare (kg/m^2h);

S = suprafaţa materialului uscat (m^2);

A = coeficient.

Temperatura este un alt factor care influenţează viteza de uscare. Acesta creşte proporţional cu diferenţa între temperatura mediului ambiant şi temperatura materialului de uscat.

Agitarea materialului poate facilita o uscare rapidă. Mărimea particulelor care determină suprafaţa materialului, este un alt factor care poate fi luat în considerare. Deoarece umiditatea internă ajunge la suprafaţă prin difuziune este convenabil să se lucreze cu particule mici.

– *surse neluminoase,* produse de radiatoare încălzite cu rezistența electrică (de exemplu nichel-crom) sau încălzite cu abur. Aceste radiatoare, prevăzute și ele cu reflectoare, au o capacitate calorică de 10 ori mai mare decât lămpile, dar au o inerție de încălzire mai mare. Produc radiații infraroșii cu lungimi de undă între 3 și 10 microni.

Radiațiile nu încălzesc aerul, deoarece nici oxigenul și nici azotul nu absorb radiații infraroșii, ci încălzesc direct și repede suprafața corpului iradiat. Se aplică la uscarea straturilor superficiale.

Încălzirea corpului de uscat depinde de intensitatea sursei, de culoarea și capacitatea de adsorbție a suprafeței, de umiditatea produsului, de distanța între lampă și materialul de uscat. Această încălzire este influențată și de volumul specific al substanței și mai puțin de gradul ei de dispersie. Corpurile se încălzesc în următoarea ordine descrescândă a culorilor: negru, verde, albastru, galben, alb, roșu.

Puterea de penetrație în cazul substanțelor solide este de 10–30 mm. Se poate mări randamentul de uscare prin întrerupere.

În timpul întreruperii, umiditatea trece prin capilare din straturile subiacente spre suprafața răcită, de unde după o nouă încălzire apa se evaporă. Astfel se usucă substanțele sensibile, ca: acidul ascorbic, coloranții etc. În acest caz, substanța de uscat, așezată pe benzi rulante își schimbă poziția față de lămpile infraroșii.

Radiațiile infraroșii prezintă următoarele avantaje:

– acțiunea lor este rapidă;
– capacitatea lor de penetrație în substanțe solide este mare;
– necesită aparate mici;
– sunt economice.

Ele se întrebuințează pe scară largă, pentru uscarea produselor vegetale, a pulberilor, granulelor, comprimatelor, drajeurilor, pentru deshidratarea sărurilor etc.

Uscarea cu microunde

Se bazează pe efectul termic al undelor cu frecvență înaltă de 2450 ± 50 MHz. Acestea pot traversa sticla, porțelanul și aerul. Se reflectă pe pereții metalici și sunt absorbite de substanța cu constantă dielectrică mai ridicată (apă, etc.). În acest stadiu, energia electromagnetică adusă de microunde, antrenează o rotație a moleculelor în jurul lor cu o mare viteză. Aceasta asigură producția de căldură necesară vaporizării apei. Metoda are utilitate atât la decongelarea și reîncălzirea alimentelor, cât și în industria farmaceutică la uscarea granulelor, a extractelor vegetale, a pulberilor etc.

Aparatura pentru uscare:

Exsicatoarele, sunt recipiente cu pereți groși de sticlă care pot fi acoperite etanș cu un capac. La partea inferioară se găsește un compartiment

– extracte, lecitină, soluții extractive alcoolice;

– care prin uscare obișnuită formează la suprafață cruste care împiedică uscarea;

– care prin uscare obișnuită se prind într-o masă greu de pulverizat, de exemplu gelatina;

– termolabile.

Uscarea cu ajutorul substanțelor deshidratante – se aplică în cazul substanțelor higroscopice, ca extracte uscate, săruri anhidre etc. Ca substanțe deshidratante se întrebuințează: oxidul de calciu, clorura de calciu anhidră, sulfatul de sodiu anhidru, acidul sulfuric concentrat etc. Uscarea țesuturilor animale pentru a fi pulverizate se face cu ajutorul acetonei, care fiind avidă de apă, o extrage din țesuturi.

Distilarea azeotropă – se utilizează pentru deshidratarea sărurilor. Apa de cristalizare din unele săruri ca sulfatul de magneziu, sulfatul de sodiu, sulfatul feros etc., poate fi eliminată prin distilare, după o prealabilă amestecare cu benzen, toluen, xilol. Aceste substanțe lichide antrenează cu ele vaporii de apă în amestecuri azeotrope.

La alegerea metodei de uscare şi a aparaturii trebuie să ținem seama de cantitatea materialului, de gradul de umiditate, inițial şi final, de structura şi proprietățile substanței, precum şi de modul cum este fixată apa.

Uscarea prin iradiere termică

În acest scop se folosesc sobele de teracotă, suprafețe de porțelan, sau metal, încălzite electric. De asemenea, uscarea se mai efectuează şi cu ajutorul reşourilor aşezate deasupra substanțelor de uscat. Procedeul se aplică mai ales pentru cantități mici.

Principiul uscării cu radiații infraroşii constă în încălzirea suprafeței materialului prin energia radiată de o sursă de radiații infraroşii (lămpi cu filamentul de wolfram, radiatoare metalice, ceramice, încălzite cu gaze sau cu abur).

Radiațiile infraroşii sunt radiații electromagnetice cu lungimea de undă cuprinsă între 0,78–330 microni. Pentru încălzire se utilizează radiațiile cu 0,78–20 microni. Cele mai eficace pentru încălzire şi uscare sunt radiațiile de 1–2 microni. Sursele de radiații infraroşii se clasifică în:

– *surse luminoase,* care produc radiații infraroşii între 0,76 – 3 microni însoțite de radiații din spectrul luminos adiacent. Aceste surse sunt lămpi cu filament incandescent de wolfram, încălzit la temperaturi de 2400–2500°C prevăzute cu reflectoare cu o putere de 25 Wați în funcție de distanța dintre lampă şi suprafața încălzită.

(4, 5, 6, 1) şi se evacuează prin 2. Fiecare cameră primeşte pe rând aer proaspăt, consumul de căldură este raţional, iar materialul se usucă treptat.

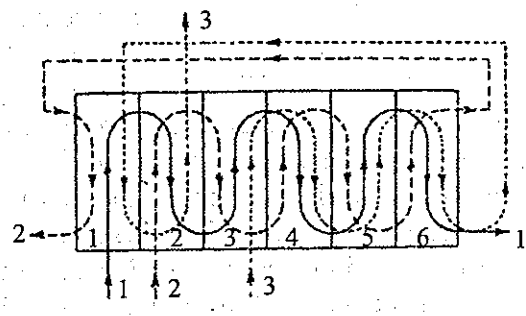


Fig. 29. – *Schema unui uscător cu camere în serie* (după Popovici A. – 1999).

Tunelele de uscare, se compun din trei camere dintre care două servesc pentru încărcarea şi descărcarea materialului. Camera de uscare are o lungime de 10–15 metri, prevăzută cu şine pe care circulă vagonete. Uscătorul este constituit din metal sau beton cu o lăţime de 3,3 metri, iar înălţimea de 1,8–2 metri, iar spaţiul între pereţi şi vagonete este de 7–8 cm. Vagonetele care transportă materialul sunt prevăzute cu tăvi, site de pânză, plăci de sticlă sau metal, etajere pe care se întinde materialul de uscat în strat subţire. Aerul încălzit prin trecere peste calorifer, este tras în tunel cu exhaustoare şi transmis în sens contrar cu materialul, intrând în tunel la o extremitate, pe la partea inferioară şi este evacuat la extremitatea cealaltă, pe la partea superioară. Pe măsură ce se usucă, materialul este scos din tunel şi se reîncepe ciclul. Uscarea durează în medie 10 ore, instalaţiile lucrând continuu. Se pretează la uscarea produselor vegetale.

Turnurile de uscare lucrează pe principiul contracurentului. Camerele de uscare sunt aşezate vertical, fiind înguste şi lungi de 8–10 metri (fig. 30). Materialul sub formă de granule fine sau mărunţite şi umede se introduce pe la partea superioară, cade datorită propriei greutăţi şi se amestecă datorită unui sistem de şicane aşezate în turn şi a unor mecnaisme de transport care reglează viteza de deplasare a materialului. Aerul cald urcă de jos în sus şi pătrunde în material, formând un curent care poate fi activat prin ventilatoare sau exhaustoare.

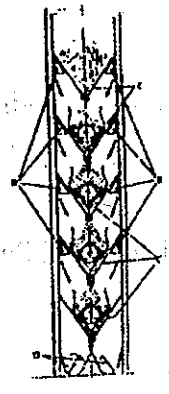


Fig. 30. – *Schema unui turn de uscare* (după Popovici A. – 1999).

Uscătoarele cu talere, sunt compuse din 20 sau mai multe talere suprapuse cu un diametru până la 5 metri, fixe şi încălzite cu abur sub presiune sau cu aer cald care pătrunde lateral prin talere, din partea inferioară. Materialul este introdus în partea superioară pe primul taler de unde, cu ajutorul talerelor, este deplasat spre interior şi cade pe talerul al doilea.

Uscătoarele cu bandă, sunt construite fie ca un tunel lung închis, în care lucrează cu o

peste care se află o placă de porțelan care servește drept suport pentru vasele care conțin materialul de uscat. În compartimentul inferior se găsesc substanțe higroscopice care fixează umiditatea (de exemplu: clorura de calciu, oxid de calciu, acid sulfuric concentrat, silicagel etc.). Pentru a grăbi uscarea unele exsicatoare pot lucra și la vid. În acest caz capacul exsicatorului este prevăzut cu un robinet care este pus în legătură cu sursa de vid. Exsicatoarele de vid se manipulează cu mare atenție: când se face vidul cu trompa de apă, se intercalează între trompă și exsicator un vas de siguranță. Dacă vidul se face cu pompa de vid evacuarea aerului se face în timp scurt și apare riscul de spargere datorită presiunii exterioare. Exsicatoarele servesc la deshidratarea unor substanțe în cantități mici. În farmacie și în laborator exsicatoarele se folosesc și pentru păstrarea unor produse higroscopice cum sunt unele extracte uscate sau moi.

Etuvele, sunt aparate în care aerul dintr-un spațiu închis este menținut la o temperatură constantă. Ele sunt confecționate din metal cu pereți simpli sau dubli în interiorul cărora se găsesc rafturi. Etuvele sunt încălzite cu surse electrice sau de gaz, fiind prevăzute cu un termometru al cărui rezervor trebuie să ajungă până la apropierea materialului de uscat. Temperatura este reglabilă și se menține constantă în interiorul etuvei.

Etuvele cu vid, sunt de formă paralelipipedică cu uși etanșe cu garnituri de cauciuc și prevăzute cu geam pentru supravegherea uscării. În aceste etuve se poate realiza un vid înaintat cu ajutorul unor pompe de vid puternice. Temperatura se urmărește prin ochiul fixat la ușă observând un termometru introdus în material iar presiunea este urmărită printr-un manometru. În general etuvele cu vid dau randamente mici.

Dulapurile de uscare, funcționează cu aer cald la presiune normală și sunt prevăzute la partea inferioară cu sursa de căldură (radiatoare, calorifer), iar la partea superioară cu coșuri sau exhaustoare care favorizează formarea unui curent de aer. Materialul supus uscării este plasat pe tăvi sau site fixate alternativ în pereții dulapului. Prin deschiderea de la partea superioară se introduce aerul care circulă printre rafturi și antrenează umiditatea, ieșind prin deschizătura de la partea inferioară.

Uscătoarele cu camere în serie, funcționează pe principiul contracurenților. Sunt alcătuite din mai multe camere, în care aerul cald circulă dintr-o cameră în cealaltă (fig. 29). Aerul cald pătrunde întâi în camera 1 trece de sus în jos și de jos în sus prin celelalte camere și părăsește uscătorul prin camera 6. Pe măsură ce materialul din camera 1 este uscat se evacuează și se introduce materialul proaspăt. Aerul cald se introduce prin camera 2, străbate prin celelalte camere și se evacuează prin camera 1. Când materialul din camera 3 străbate celelalte camere

Succesul operației de sterilizare depinde de natura microorganismelor, de rezistența lor la agentul de sterilizare. Metodele de sterilizare se aleg în funcție de natura produsului, pentru a asigura stabilitatea acestuia. Produsele care nu pot fi sterilizate sunt preparate în condiții și prin metode care să evite posibilitatea contaminării microbiene (metoda aseptică).

Metode de sterilizare

În F.R. X sunt oficializate următoarele metode de sterilizare:

- Sterilizarea cu vapori de apă sub presiune.
- Sterilizarea prin căldură uscată.
- Sterilizarea prin filtrare.
- Sterilizarea cu gaz.

Procedeele de sterilizare, întrebuințate în practica farmaceutică, se pot împărți în următoarele grupe mari:

A) Metode fizice.
B) Metode chimice.
C) Metoda aseptică.

A) **Metode fizice de sterilizare**

Acestea pot fi împărțite în:

I. ***Metode termice***

1. *Sterilizarea cu vapori sub presiune.*
2. *Sterilizarea cu aer cald.*
3. *Sterilizarea prin încălziri repetate.*
4. *Sterilizarea prin încălzire la 100°C, 60 minute.*
5. *Flambarea.*

II. ***Metode netermice***

1. *Sterilizarea prin filtrare.*
2. *Sterilizarea cu ultrasunete.*
3. *Sterilizarea cu raze ultraviolete.*
4. *Sterilizarea cu radiații ionizante.*

B. **Metode chimice de sterilizare**

1. *Sterilizarea cu gaze.*
2. *Sterilizarea cu substanțe chimice.*

C. **Procedeul aseptic**

A. **Metode fizice de sterilizare**

I. ***Metode termice***

1. *Sterilizarea cu vapori sub presiune*

Este un procedeu de sterilizare oficializat de F.R. X. Metoda se folosește ori de câte ori este posibil pentru preparatele apoase, pentru

singură bandă, fie într-un spațiu redus, când funcționează cu mai multe benzi. La primele încărcarea și descărcarea se face pe cele două extremități ale benzii care este deplasată în sensul aerului cald sau în contracurent pe role de antrenare. În uscătoarele cu mai multe benzi, ele se mișcă în sens contrar și materialul se usucă uniform. Încălzirea se face prin tuburi de calorifer fie așezate la partea inferioară, fie lateral.

Uscătoarele cu cilindri (uscătoarele cu valțuri), sunt formate din mai mulți cilindri care se încălzesc în interior sau prin care se trece un curent de aer cald. Materialul sub formă lichidă sau pastă vine în contact cu cilindri care se rotesc încet. Turația este de 2–8 rotații pe minut. Materialul uscat sub formă de cruste este detașat de pe cilindri cu ajutorul unor cuțite (fig. 31).

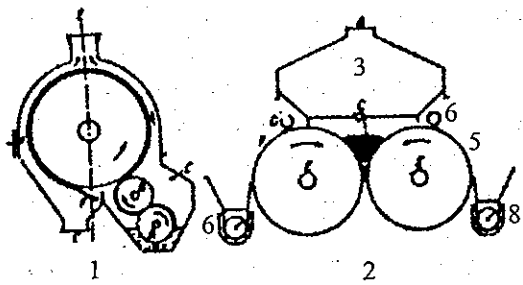


Fig. 31. – *Uscător cu cilindri* (după Popovici A. – 1999).

Tobele de uscare, sunt așezate orizontal sau ușor înclinate, deschise la ambele capete. Au un randament mare. Viteza este de 1–8 rotații pe minut, iar prin tobă trece continuu un curent de aer cald.

Uscătoarele prin fluidizare, posedă o cameră străbătută vertical de un curent de aer cald ascendent. Aceasta este obligat să străbată perforațiile unei plăci înclinate pe care este adus materialul de uscat, pe care îl antrenează într-o mișcare turbionară care oferă o mare suprafață de evaporare și care se reînnoiește continuu. În aceste condiții evaporarea este rapidă iar uscarea se realizează cu un randament mare.

9. Sterilizarea

Sterilizarea este operația prin care toate microorganismele vii, sub formă vegetativă și sporulată, sunt omorâte sau îndepărtate de pe un obiect sau produs (F.R. X).

Sterilitatea este o condiție obligatorie pentru:

- Toate medicamentele parenterale (injectabile și perfuzabile).
- Preparate oftalmice.
- Instrumentar și material medico-chirurgical.
- Preparate farmaceutice (suspensii, unguente, pulberi) care se aplică pe răni, pe arsuri și pe pielea sugarilor.
- Forme farmaceutice, pentru care conservarea nu se poate realiza decât în absența microorganismelor (antibiotice și produse opoterapice).

Temperatura în autoclav este în raport cu presiunea vaporilor din acesta. Evacuarea aerului din autoclav, prin robinetul respectiv, este importantă, deoarece prezența aerului provoacă în interiorul autoclavului o presiune mai ridicată decât temperatura corespunzătoare și în amestecul de vapori și aer microorganismele sunt mai încet distruse decât de vaporii puri. Când se sterilizează cantități mai mari de materiale rău conducătoare de căldură (vată, pansamente), pentru a avea siguranța că temperatura necesară a fost atinsă și în interiorul materialului se întrebuințează tuburi de control din sticlă închise la ambele capete, umplute cu substanțe chimice cu punct de topire cunoscut. Însă aceste teste nu dau nici o informație privind durata de timp cât s-a menținut această temperatură, de aceea în ultimul timp se preconizează tot mai frecvent folosirea indicatorilor biologici (de exemplu: Bacillus stearothermophilus).

2. *Sterilizarea cu aer cald (prin căldură uscată)*

Acest procedeu oficializat de F.R. X utilizează ca agent sterilizant oxigenul din aer, adus la o temperatură crescută, care provoacă denaturarea proteinelor bacteriene, prin oxidare. Aerul încălzit produce distrugerea microorganismelor, dar temperaturile eficace sunt destul de ridicate, 140–180°C și de aceea procedeul nu poate fi aplicat decât materialelor termorezistente, ustensile și instrumente metalice, porțelan, sticlă. Se mai pot steriliza prin această metodă vata și hârtia de filtru. De asemenea se recurge la acest mod de sterilizare în cazul unor substanțe sau produse care sunt afectate de vapori de apă:

– unele pulberi termostabile (caolin, talc);
– uleiuri și substanțe grase.

Sterilizarea pulberilor se face în strat subțire, iar a lichidelor plasate în recipiente în cantități mici. Obiectele supuse sterilizării trebuie să fie uscate. Obiectele, ustensilele și produsele trebuie ambalate cu grijă pentru a împiedica recontaminarea la scoaterea din etuvă.

Sterilizarea cu aer cald se face în etuve. La etuvele simple circularea aerului nu este asigurată, de aceea nu se poate obține o egalizare a temperaturii în toată etuva, putând exista diferențe de 20–30°C. În etuvele cu convecție forțată se asigură circulația aerului din interior prin ventilație, iar diferențele de temperaturi sunt practic inexistente. Aerul este forțat să traverseze un perete cu perforații, presiunea creată dirijând fluxul orizontal spre peretele opus al etuvei. Regimul este laminar și temperatura aerului este uniformă. Sterilizarea prin căldură uscată se efectuează, de obicei, la 160°C cel puțin 3 ore, la 170°C cel puțin 1 oră sau la 180°C cel puțin 30 minute (F.R. X). Timpul se ia în considerare după ce întreg materialul a atins temperatura de sterilizare. În interiorul etuvelor mari este necesar să se efectueze un control în diferite locuri, deoarece termometrele de contact sunt inexacte. În scopul amintit se folosesc

pansamentele chirurgicale şi produsele analoage ale acestora. Se efectuează în autoclave încălzite electric sau cu gaz, în care aerul a fost înlocuit cu vapori de apă sub presiune. Mecanismul biologic de acţiune constă în coagularea proteinelor, a germenilor microbieni datorită acţiunii a trei factori: forţa de penetraţie a umidităţii şi temperaturii ca urmare a presiunii la care sunt supuşi vaporii de apă. Autoclavarea este metoda cea mai sigură şi cea mai folosită dintre procedeele de sterilizare. Fazele derulării unui ciclu de sterilizare la autoclav sunt următoarele:

- Introducerea materialelor şi produselor de sterilizat.
- Închiderea capacului.
- Încălzirea apei din interiorul autoclavului sau introducerea vaporilor de apă.
- Evacuarea completă a aerului din interiorul autoclavului.
- Faza de sterilizare.
- Evacuarea vaporilor de apă şi revenirea la presiunea atmosferică.
- Răcirea eventuală a încărcăturii.

Autoclavele se compun dintr-un cazan cilindric cu fundul bombat şi pereţii rezistenţi, închis cu un capac. Autoclavul trebuie să fie prevăzut cu un termometru, un manometru, un ventil de siguranţă, un robinet pentru evacuarea apei şi unul pentru evacuarea aerului. Închiderea ermetică a autoclavului se realizează printr-o garnitură de cauciuc, dispusă între capac şi marginea cazanului prin strângerea capacului cu ajutorul unor şuruburi în formă de fluture. Autoclavele moderne au cazanul (spaţiul de sterilizare) orizontal, în care se introduc direct vapori de apă sub presiune (fig. 32).

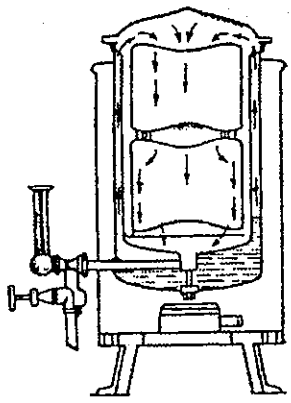


Fig. 32. – *Autoclav* (după Ionescu Stoian – 1974).

Autoclavele mai mari dispun de generatoare proprii de vapori, care sunt instalate, de obicei, sub autoclavele propriu-zise. Alte tipuri de autoclave sunt înzestrate cu sistem de răcire, care reduce mult durata întregului ciclu de sterilizare, prin scurtarea perioadei de răcire a autoclavei.

Sterilizarea pentru preparatele apoase (preparate injectabile repartizate în fiole, preparate perfuzabile ambalate în flacoane) se efectuează, de obicei, la 121°C cel puţin 15 minute sau la 115°C cel puţin 30 minute; pentru materialele poroase, cum sunt pansamentele chirurgicale şi produsele analoage, se sterilizează în recipiente care asigură penetraţia vaporilor de apă la 134–138°C timp de 5 minute; anumite articole din sticlă, porţelan sau metal la 121–124°C timp de 20 minute. Timpul de sterilizare trebuie socotit din momentul când temperatura în autoclav a ajuns la cea dorită.

obiectului cu alcool, după care se aprinde alcoolul, iar flacăra obținută incinerează microorganismele aflate la suprafață. Această metodă se poate aplica la obiecte mici cu suprafață netedă, spatule, mojare, pistile. Flambarea nu duce la o sterilizare sigură, deoarece căldura acționează numai pe suprafețele care vin în contact cu flacăra, pe de altă parte bacteriile arse produc impurificări, putându-se introduce în preparate substanțe pirogene.

II. ***Metode netermice***

1. *Sterilizarea prin filtrare*

Metoda, oficinală în F.R. X, se folosește în cazul soluțiilor termolabile. În vederea îndepărtării microorganismelor, filtrarea se efectuează prin filtre bacteriologice sterile sau prin membrane filtrante sterile, respectând precauțiile impuse de acest mod de lucru. Toate operațiunile se efectuează în condiții aseptice, cu ustensile, recipiente și solvenți în prealabil sterilizați.

Spre deosebire de alte metode de sterilizare, microorganismele sunt numai îndepărtate, nu și distruse, fapt pentru care diametrul eficace al porilor trebuie să fie de 0,22 μm, pentru a reține formele vegetative și sporii.

Din momentul filtrării, până la repartizarea filtratului în fiole sau flacoane și închiderea lor, există posibilitatea ca soluțiile să fie contaminate. De aceea soluțiile nu pot fi considerate ca absolut sterile. Se prevede ca pe eticheta acestor recipiente să se menționeze „sterilizat prin filtrare".

Tipuri de filtre bacteriene:

– bujiile sau lumânările filtrante. Sunt confecționate din porțelan poros (de exemplu bujii Chamberland) sau din masă poroasă de silicee (bujii Berkefeld, Mandler, Mansfeld) și au forma unor lumânări, fiind cilindri închiși la o extremitate. Funcționează ori la presiune ori cu vid. Diametrul porilor variază între 0,8–3,5 mm. După fiecare utilizare, bujiile trebuiesc minuțios spălate, apoi sterilizate. La ora actuală, aceste filtre se utilizează pentru operația de prefiltrare clarifiantă.

– filtre de sticlă cu placă filtrantă din sticlă poroasă (filtrele „Jena"). Sunt formate dintr-o rețea rigidă, poroasă, obținută prin sudura la topire a particulelor de sticlă neutră. Prezintă o mare inerție chimică, rețeaua poroasă este încărcată electric negativ. Sunt fragile și au o suprafață de filtrare mică. Se clasifică în funcție de mărimea porilor. Ele au ca suport pâlnii de sticlă, de care se sudează placa poroasă. Din seria de filtrare de sticlă „Jena", cel notat cu „G_5" se utilizează ca filtru bacterial. Pentru a preveni înfundarea porilor fini cu impurități mecanice, pe filtrele G_5 se suprapun filtre G_3.

benzi indicatoare a căror culoare virează dacă se atinge temperatura d sterilizare. Conform F.R. X pentru controlul sterilizării la etuvă se utili zează indicatori biologici (de ex. sporii de Bacillus subtilis var. niger) În industrie se utilizează tuneluri de sterilizare, la care o bandă rulant transportă încet materialul de sterilizat prin tunel, în care temperatur creşte succesiv până la 300°C, apoi se răceşte treptat. Materialul, pân când parcurge drumul de la un capăt la cealaltă extremitate a tunelului este perfect sterilizat.

3. *Sterilizarea prin încălziri repetate (tindalizare sau sterilizar fracţionată, discontinuă).*

Operaţia constă în încălzirea produselor la 70°C timp de 30–60 minut de câteva ori la intervale de 24 ore. La prima încălzire se produc distrugerea formelor vegetative ale microorganismelor prin faptul că membranele microorganismelor absorb apa, îşi modifică permeabilitatea şi, la cald, protoplasma lor este coagulată. Dar sporii nu sunt afectaţi În cele 24 ore care urmează o parte din spori se dezvoltă şi ajung la maturitate care sunt distruşi la a doua încălzire. Pentru siguranţă se fac 3–4 încălziri. În perioadele de repaus, preparatele se menţin la 30°C sau la temperatura camerei. Operaţia este discontinuă şi durează mult timp. Această metodă nu duce la o sterilizare eficace, de aceea unele farmacopei cer ca produsele să fie etichetate cu menţiunea „sterilizat prin încălzire fracţionată". Metoda nu este sigură pentru că unele microorganisme nu sunt distruse la 70°C, iar germinarea sporilor poate fi oprită de prezenţa unor substanţe medicamentoase. De aceea tindalizarea se aplică numai când nu se poate folosi o metodă mai eficace şi anume în cazul substanţelor termolabile. Pentru mai multă siguranţă metoda este asociată cu filtrarea sterilizantă sau cu o preparare aseptică riguroasă.

4. *Sterilizarea prin încălzire la 100°C, 60 minute.*

Metoda se aplică prin introducerea fiolelor sau flacoanelor în baia de apă în fierbere sau în autoclav cu robinetul de evacuare a vaporilor deschis. Cea de a doua metodă poartă şi denumirea de sterilizarea cu vapori fluenţi. Timpul necesar este de 60 minute. Este mai avantajoasă pentru că sterilizarea se realizează cu vapori de apă saturaţi, la presiune atmosferică. Metoda dă rezultate satisfăcătoare mai ales dacă este precedată şi de o preparare aseptică.

5. *Flambarea*

Cel mai simplu procedeu de sterilizare prin căldură uscată este flambarea. Procedeul constă în trecerea de mai multe ori prin flacăra unui bec de gaz sau a unei lămpi de spirt a obiectelor de metal (platină, argint, oţel inoxidabil) sau a unor obiecte de porţelan, când microorganismele sunt incinerate. O altă posibilitate este umectarea

4. *Sterilizarea cu radiații ionizante*

Razele ionizante pot fi:

– raze corpusculare (electroni, pozitroni, raze α, β);

– unde electromagnetice (razele γ).

Pentru distrugerea microorganismelor se folosesc două tipuri de radiații:

– radiații catodice (care sunt electroni cu energie mare, cu masă neglijabilă);

– radiații γ, de natură electromagnetică, care nu posedă sarcină electrică.

Ca unitate de măsură pentru exprimarea intensității radiațiilor se folosesc „rad"-ul. 1 rad = energia de 100 ergi absorbită de 1 gram substanță. În practică se utilizează de obicei Mrad (1 Megarad = 10^6 rad).

Ca doză sterilizantă se indică 2,5 Mrad, care asigură o sterilizare asemănătoare cu cea efectuată în autoclav la 120°C timp de 20 de minute.

Sursele de radiații mai importante sunt izotopii radioactivi, care emit raze γ. Astfel la ora actuală ^{60}Co și ^{137}Cs sunt izotopii cel mai des folosiți.

Materialul de sterilizat împachetat parcurge pe o bandă rulantă un drum între pereți de protecție, groși, din beton, până ajunge în fața sursei de radiații (^{60}Co), situată în centrul instalației.

Razele ionizante pot influența însă și substanțele active, fapt care limitează utilizarea lor și impune ca de la caz la caz să se determine dacă stabilitatea medicamentului este influențată de doza respectivă de radiații.

B. **Metode chimice de sterilizare**

1. *Sterilizarea cu gaze*

Este o metodă oficializată în F.R. X și se folosește pentru produsele termolabile și care sunt compatibile cu gazul sterilizant. Cel mai folosit agent de sterilizare gazos este oxidul de etilen, alături de care se mai pot menționa: aldehida formică, acidul peracetic, trietilenglicolul etc. F.R. X menționează oxidul de etilen, care poate fi ușor lichefiat. Cu aerul dă amestecuri explozive, dar acest dezavantaj se evită prin utilizarea amestecurilor de oxid de etilen cu dioxid de carbon. Acțiunea de sterilizare se datorește capacității de alchilare a grupelor: – SH, –OH, –COOH, $–NH_2$ din structura moleculelor celulelor bacteriene. Concentrațiile utilizate sunt 20–1.000 mg/l, la temperatură între 20–60°C. Este favorabilă o umiditate de 30–33%, care mărește starea de hidratare a microorganismelor. Timpul de expunere este diferit după natura materialelor. Gazul se găsește în butelii sub formă lichefiată și este introdus în aparatul de sterilizare cu închidere etanșă, sub presiune, cu sisteme de vid și prin

– filtrele Seitz. Sunt confecționate din metal inoxidabil (de preferință argintate), având ca suprafață filtrantă o placă poroasă obținută prin presare, din azbest și celuloză. Această placă poate reține prin adsorbție și substanțele pirogene. Filtrarea se efectuează sub vid și sunt folosite pentru soluții vâscoase. Ele au fost mult utilizate, dar prezintă inconvenientul că pot ceda din fibrele de azbest în soluția filtrată. Datorită faptului că filtrele de azbest sunt responsabile de o acțiune cancerigenă, utilizarea lor în domeniul farmaceutic și alimentar a fost interzisă.

– filtre cu membrană. Sunt confecționate din diferite tipuri de celuloză sau esteri de celuloză. Se prezintă într-o gamă largă de porozități, au forma unor discuri subțiri și suple, compuse dintr-o peliculă foarte fină de film, care prezintă pori cilindrici, rectangulari, perpendiculari pe suprafață, conținând milioane de pori, care ocupă 80% din volumul total al membranei. În general, membrana are o grosime de 150 μm, iar mărimea porilor este de cel mult 0,22 μm. Filtrele se aplică pe suporturi rezistente (metalice, de sticlă sau material plastic) și sunt livrate în ambalaj plastic. Se cunosc diferite denumiri comerciale, cea mai des utilizată fiind Millipore. Filtrele se pot steriliza în autoclav, iar operația de filtrare sterilizantă se efectuează sub vid sau la presiune.

2. *Sterilizarea cu ultrasunete*

Ultrasunetele sunt vibrații sonore cu frecvența ce depășește 20.000 Hz. Undele ultrasonice pot sparge membrana celulară și pot coagula conținutul celular. În celulele mari, expuse acțiunii ultrasunetelor, se observă o mișcare activă a conținutului celular. Agitarea foarte vie a conținutului protoplasmatic intracelular duce la alterarea stării coloidale normale și la moartea celulei bacteriene. Dezavantajul acestei metode constă în impurificarea medicamentului prin conținutul celular al microorganismelor, care este eliberat în soluție. Posibilitățile de aplicare sunt limitate, fiindcă s-au observat unele modificări ale substanțelor active în urma ultrasonării. Astfel rezorcina, adrenalina, salicilatul de sodiu, novocaina se oxidează ușor, iodura de potasiu se descompune rapid, gluconatul de calciu se precipită din soluție.

3. *Sterilizarea cu raze ultraviolete*

Se cunoaște că efectul antibacterian maxim, cu efecte secundare mai reduse asupra organismului uman, îl au razele cu lungimea de undă de 2600 Å. Însă prin sticlă pot să treacă razele cu lungimea de undă peste 3000 Å. De aceea razele ultraviolete nu au acțiune asupra soluțiilor condiționate în flacoane sau fiole, având efect asupra bacteriilor numai dacă soluțiile sunt expuse direct, în strat subțire, acțiunii razelor UV. Razele UV pot provoca modificări în structura unor substanțe medicamentoase. Razele UV au importanță practică numai la sterilizarea încăperilor boxelor în care se produc preparatele sterile.

CAPITOLUL 3

Forme farmaceutice ca sisteme disperse omogene

1. Soluții medicamentoase. Solutiones (F.R. X)

1.1. Generalități

DEFINIȚIE

Soluțiile medicamentoase sunt preparate farmaceutice lichide, care conțin una sau mai multe substanțe medicamentoase dizolvate într-un solvent sau amestec de solvenți. Se folosesc ca atare pentru administrare internă sau externă sau la prepararea altor forme farmaceutice (SOLUTIONES, F.R. X)

Soluțiile medicamentoase au ca solvent apa, alcoolul, glicerolul sau uleiurile vegetale.

ISTORIC

Soluțiile medicamentoase, ca şi soluțiile extractive, au fost printre primele forme farmaceutice, preparate de omul primitiv. Date scrise despre soluții există încă din antichitate, privind prepararea şi întrebuințarea lor. Aceste preparate lichide au fost înscrise în număr mare încă din anul 1862 de F.R. I sub formă de exemple, fără monografia de generalități.

Denumirea de SOLUTIONES este înscrisă în F.R. IX, care realizează o delimitare netă între soluțiile propriu-zise şi apele aromatice.

În F.R. X se menține aceeaşi denumire şi se înscriu un număr de 17 exemple, dintre care şi o soluție radioactivă de uz intern.

Soluțiile sunt şi printre primele forme farmaceutice fabricate industrial, ele au fost preparate întâi în serie mică în laboratoarele farmaciilor şi apoi, în cantități mari în întreprinderile farmaceutice.

valve care reglează debitul de gaz. Se lucrează cu un personal cu experienţă în domeniul respectiv care asigură eficacitatea şi securitatea operaţiunilor. Sterilizarea trebuie urmată de o desorbţie în condiţii care permit ca gazul rezidual sau produşii de transformare ai acestuia în produsul sterilizat să fie în concentraţie inferioară concentraţiei susceptibile de a provoca efecte toxice în cursul folosirii produsului. Metoda se aplică în special materialelor plastice, cauciuc, mănuşi chirurgicale, seringi, vată, tifon, truse de perfuzie şi perfuzii condiţionate în pungi sau flacoane de material plastic. Pentru medicamente, metoda este limitată datorită unor posibile reacţii de alchilare.

2. *Sterilizare cu substanţe chimice*

Constă în introducerea unor substanţe cu proprietăţi bactericide sau bacteriostatice în preparatul injectabil. Adaosul de substanţe antiseptice este permis de unele farmacopei, mai ales pentru preparatele multidoze, termolabile. Substanţele antiseptice se adaugă pentru a asigura conservarea sterilă a medicamentelor preparate aseptic. În F.R. X se subliniază că nu se admite adăugarea de substanţe conservante în cazul medicamentelor injectabile folosite într-un volum mai mare de 10 ml indiferent de calea de administrare precum şi în cazul soluţiilor care se administrează intracisternal, intracardiac, peridural, intraocular şi intrarahidian. Principalele substanţe antibacteriene şi antifungice utilizate sunt: fenolul 0,3–0,5%, tricrezolul 0,2–0,3%, cloretona 0,5%, borat fenilmercuric 1:25.000–1:100.000, clorura de benzalconiu 0,01%, p-hidroxibenzoat de metil 0,1–0,2%, p-hidroxibenzoat de propil 0,2% etc.

C. **Procedeul aseptic**

F.R. X prevede printre metodele de sterilizare şi „prepararea pe cale aseptică", însă acest procedeu este mai mult o metodă de prevenire a contaminării preparatelor, decât o metodă de sterilizare. În cazul preparatelor care nu se pot steriliza ulterior, asepsia riguroasă este o cerinţă importantă în tot timpul preparării. Deci întregul echipament de lucru, toate substanţele, dizolvanţii, recipientele se sterilizează în prealabil prin metodele cele mai adecvate, iar operaţiile se vor efectua în camere sau boxe sterile. Cu toate acestea, preparatele injectabile obţinute pe cale aseptică nu prezintă o garanţie de sterilitate absolută. De aceea, farmacopeea recomandă ca pe eticheta acestor preparate să se noteze „preparat aseptic".

– administrarea medicamentelor sub formă de soluții oferă cea mai mare absorbție și biodisponibilitate, are efect prompt;

– soluțiile de uz extern permit o aplicare mai uniformă a substanței, comparativ cu formele disperse lichide, emulsii și suspensii;

– evită acțiunea iritantă a unor forme solide (pulberi, capsule, comprimate), care în contact cu mucoasa stomacală pot provoca iritații. Acțiunea iritantă poate fi atenuată prin utilizarea de soluții diluate sau prin adaos de substanțe auxiliare cu o acțiune protectoare (coloizi macromoleculari);

– permit prelucrarea substanțelor higroscopice, delicvescente și a celor care formează amestecuri eutectice lichide;

– permite adăugarea unor substanțe auxiliare ca edulcoranți, aromatizanți, coloranți, corectori de miros și gust, în scopul realizării unor medicamente ușor acceptate de copii;

– soluțiile se pretează la o fabricare și condiționare automate, computerizate, cu un randament mare, cât și la o ambalare variată, care să asigure comercializarea.

DEZAVANTAJELE SOLUȚIILOR

– stabilitatea cea mai mică dintre toate formele farmaceutice, deoarece reacțiile de degradare se produc cu viteză mai mare în soluție;

– pot fi ușor invadate de fungi și microorganisme, fapt ce impune adăugarea de conservanți pentru produsele industriale;

– ocupă volum și prezintă masă mare, ceea ce necesită echipamente mari de producție, spații mari de depozitare și presupune transport dificil al recipientelor.

1.2. Formularea soluțiilor

La prepararea soluțiilor se utilizează următoarele materii prime:
– substanțe medicamentoase (solutul);
– substanțe auxiliare: solvenți, adjuvanți și aditivi;
– materiale și recipiente de condiționare.

Substanțe medicamentoase

Cele mai multe substanțe utilizate pentru prepararea soluțiilor sunt solide, mai rar lichide; ele trebuie să îndeplinească condițiile de calitate prevăzute de farmacopee sau normele în vigoare.

Normele de calitate se referă la: identitate, puritate, uniformitate, lipsa unei contaminări microbiene excesive.

Impuritățile pot fi:

– *chimice,* care produc dificultăți la prepararea soluțiilor: apariția de precipitate, colorații, degradări.

CLASIFICARE

Soluțiile se pot clasifica în funcție de criterii variate:

a) ***După modul de formulare:***

– *lichide:* soluții;

– *solide:* pulberi, comprimate efervescente, granulate, granulate efervescente, lyoc-uri care se transformă ex tempore în soluție.

b) ***După compoziție:***

– *soluții simple* (cu o singură substanță medicamentoasă);

– *soluții compuse* (cu două sau mai multe substanțe).

c) ***După natura solventului:***

– *soluții apoase;*

– *soluții alcoolice; hidroalcoolice;*

– *soluții glicerolate;*

– *soluții uleioase;*

– *soluții hidro-alcoolo-glicerolate;*

– *soluții eterice, etero-alcoolice;*

– *soluții cu solvenți anhidri: propilenglicol, polietilenglicol.*

d) ***După modul de preparare:***

– *soluții obținute prin dizolvare:*

• simplă (la rece sau la cald);

• prin intermediu.

– *soluții obținute prin amestecare.*

e) ***După modul de condiționare:***

– *soluții multidoze;*

– *soluții unidoze.*

f) ***După modul de administrare:***

– *cu măsuri dozatoare;*

– *în picături;*

– *pensulații, fricții* etc.

g) ***După calea de administrare:***

– *soluții de uz intern;*

– *soluții de uz extern.*

AVANTAJELE SOLUȚIILOR

Forma farmaceutică de soluție oferă multiple avantaje, fapt pentru care constituie preparatul cel mai utilizat de bolnavi. Toate căile de administrare a medicamentelor pot utiliza forma farmaceutică de soluție.

– ușurința la administrare, pentru bolnavii care au dificultăți la înghițirea formelor solide;

– fiind amestecuri omogene, soluțiile permit o dozare foarte exactă a substanței medicamentoase;

– se pot fabrica în diverse concentrații și pot asigura o variație a posologiei și o adaptare a acesteia mai ales în medicația pediatrică;

– să nu fie toxici, iritanți, inflamabili;
– să fie stabili și să asigure o bună stabilitate soluției;
– să nu aibă acțiune farmacologică proprie;
– să fie ieftini, economici, ușor de procurat, transportat și depozitat.

APA DISTILATĂ

Apa este solventul cel mai important din punct de vedere cantitativ pentru prepararea soluțiilor. Este bine tolerată de țesuturi și ușor asimilată, deoarece reprezintă constituentul major al organismului. Nu are toxicitate și este cel mai economic solvent.

Principalul dezavantaj îl constituie diminuarea stabilității substanțelor medicamentoase în soluție, datorită favorizării unor procese de degradare.

Datorită structurii și configurației moleculare, apa prezintă o mare capacitate de dizolvare pentru substanțele cu rețea ionică și substanțele polare sau chiar cu polaritate mai mică.

Apa este solventul cel mai utilizat pentru prepararea formelor farmaceutice lichide, dar se folosește și pentru unele forme semisolide sau chiar solide.

Apa pentru scopuri farmaceutice trebuie să corespundă unor condiții foarte stricte; ea se prepară din apă de băut (apa potabilă) prin distilare.

CALITATEA APEI POTABILE

Apa poate conține:

a) **Impurități solubile:**

– săruri minerale: clorurile, bicarbonații de sodiu, potasiu, calciu, magneziu și amoniu, sărurile acidului azotic;

– substanțe organice provenite din metabolismul și celulele microorganismelor moarte.

b) **Impurități mecanice:**

– particule de material anorganic;

– particule de material organic: celule moarte sau organisme proliferante.

Apa potabilă trebuie să fie limpede, incoloră, fără miros, cu un procent de săruri cuprinse între anumite limite admise. Dacă apa potabilă conține săruri peste limitele admise, se tratează apa cu reactivi corespunzători și apoi se supun distilării.

Substanțele organice sunt înlăturate cu permanganat de potasiu, care se adaugă sub forma de soluție 1%, în cantitate de 25 ml la 10 l apă. Se amestecă și se lasă în repaus 6–12 ore, apoi se filtrează. Oxigenul atomic rezultat distruge substanțele organice.

Pentru a asigura un dozaj exact, la prepararea soluțiilor se vor utiliza substanțele anhidre sau, unde este posibil, se determină cantitativ conținutul.

Substanțele higroscopice și delicvescente se vor usca la etuvă. Substanțele eflorescente, ce conțin apă de cristalizare pe care o pot pierde printr-o păstrare necorespunzătoare, își modifică conținutul și pot conduce la preparate supradozate,

– *biologice:* microorganisme, levuri, fungi, virusuri cât și produsele lor de metabolizare – substanțe pirogene. Pentru acestea se prevede doar o limitare a contaminării.

Cea mai importantă proprietate a substanțelor medicamentoase este solubilitatea, datele privind solubilitatea unei substanțe pot servi drept criteriu pentru aprecierea purității sale.

Solubilitatea definește proprietatea unei substanțe de a se dizolva într-o altă substanță (solvent) sau într-un amestec de solvenți, formând un sistem fizic omogen.

Substanțe auxiliare

SOLVENȚI

Aceste substanțe auxiliare constituie al doilea component al unei soluții. Solvenții reprezintă faza dispersantă sau dizolvantul, care transformă substanța medicamentoasă în soluție, prin intermediul operației de dizolvare și în general predomină în raport cu solutul.

Alegerea solventului se efectuează în principal după înrudirea chimică cu substanța de dizolvat sau dependent de constanta dielectrică, ținând seama că substanțele se dizolvă în solvenți cu structura chimică asemănătoare.

Alți factori de care depinde alegerea solventului sunt modul de utilizare sau locul de aplicare și scopul terapeutic urmărit.

Clasificarea solvenților

a) ***După constituția chimică***

– *solvenți polari:* apă, alcool, glicerol;
– *solvenți nepolari:* acetonă, benzen, cloroform, eter.

b) ***După miscibilitatea cu apa***

– *solvenți miscibili cu apa;*
– *solvenți nemiscibili cu apa.*

Pentru solvenții utilizați se impun o serie de **condiții** pe care aceștia trebuie să le îndeplinească:

– să aibă o mare capacitate de dizolvare;
– să fie neutri, incolori, stabili, uneori anhidri;
– să fie puri din punct de vedere chimic;
– să nu interacționeze cu substanțele medicamentoase, auxiliare sau cu recipientele de condiționare primară;

Clasificarea schimbătorilor de ioni (ioniți)

1. *După schimbul ionic*

– cationici (cationiți) R^-–H; R^- = macroanion. Prezintă în structura lor radicali sulfonici sau carboxilici susceptibili de a fixa cationii şi de a-i schimba cu un proton (H^+) sau alt cation;

– anionici (anioniți) R^+–OH; R^+ = macrocation. Prezintă în structura lor grupe de amoniu cuaternar putând fixa anionii şi a-i schimba cu ioni oxidril (HO^-) sau alți anioni.

2. *După structura lor*

– anorganici;

– organici.

3. *După proveniență:*

• Naturali: alumosilicați (Glauconit, Montmorilonit, Zeolit);

• Sintetici:

a) Anorganici: Permutit;

b) Organici: obținuți prin:

– policondensare;

– copolimerizare.

Dintre schimbătorii de ioni obținuți prin **policondensare** fac parte cei:

– fenol formaldehidici;

– obținuți prin policondensarea acizilor fenolsulfonici cu aldehide. Din această grupă fac parte Wolfatiții (notați cu P, C, K, F şi KS) în funcție de grupările sulfonice pe care le conțin.

Din categoria schimbătorilor obținuți prin **copolimerizare** fac parte polistirendivinilbenzensulfonații denumiți Amberlit (I.R.-120; I.R.-122; I.R.-1056; I.R.A.-410) şi Dowex (Dowex 50, 30).

La noi în țară: Vionit (C.S. 1, C.S. 2 şi C.S. 3 = cationiți);
(A.T. 1, A.S. 2, A.S. 1 = anioniți).

Mecanismul schimbului ionic

Procesul se desfăşoară în 2 stadii diferite şi succesive:

– absorbția apei (a ionilor hidratați) la suprafața schimbătorului;

– reacția de schimb până la stabilirea echilibrului ionic.

În principiu, apa potabilă trecută printr-o coloană de cationiți, cedează acestora cationii, care sunt înlocuiți cu o cantitate echivalentă de ioni de hidrogen; se formează acidul liber:

$$R^-H^+ + NaCl \rightleftharpoons R^-Na^+ + HCl$$

Apoi apa se trece prin anioniți, care absorb anionii în locul oxidrilului din structura răşinii:

$$R^+HO^- + HCl \rightleftharpoons R^+Cl^- + H_2O$$

Gazele şi substanţele volatile se îndepărtează prin fierbere în vase deschise.

Sărurile de calciu şi magneziu care dau duritatea apei se elimină prin tratare cu hidroxid de calciu sau carbonat de sodiu; astfel prin tratare cu o soluţie de hidroxid de calciu 2–5%, se înlătură duritatea temporară (bicarbonaţii de calciu şi magneziu) care se transformă în carbonaţi insolubili.

Prin tratarea cu soluţie de carbonat de sodiu 5–6% se înlătură duritatea permanentă (sărurile de calciu şi magneziu solubile).

PREPARAREA APEI DISTILATE

Apa folosită pentru scopuri farmaceutice conform F.R. X este:
- apa distilată;
- apa distilată pentru preparate injectabile.

Apa distilată (Aqua destillata, F.R. X) este obţinută prin distilarea apei potabile. Este un lichid limpede, incolor fără miros şi fără gust. Este pură din punct de vedere chimic şi microbiologic. Se păstrează în recipiente adecvate, bine închise.

Apa distilată pentru preparate injectabile (Aqua destillata ad injectabilia, F.R. X). Trebuie să corespundă prevederilor din monografia *Aqua destillata* şi, în plus, trebuie să fie lipsită de impurităţi pirogene şi sterilă, proaspăt preparată (aproximativ 4 ore de la colectare). Se păstrează în recipiente de sticlă închise etanş.

Distilarea este procesul de vaporizare prin fierberea apei, urmată de condensarea vaporilor formaţi. Produsul obţinut se numeşte distilat şi este o apă pură din punct de vedere chimic şi microbiologic.

Principiul distilării este bazat pe schimbarea stării fizice a apei, care este un lichid volatil: trecerea din starea lichidă în stare gazoasă prin evaporare la cald, apoi revenirea la starea lichidă prin răcire.

Procesul de distilare a fost prezentat în capitolul „Distilarea".

Alte metode moderne de purificare a apei sunt:
- schimbul ionic;
- electrodializa;
- osmoza inversă;
- ultrafiltrarea.

DEMINERALIZAREA APEI PRIN SCHIMB IONIC

Principiul acestei metode constă în eliminarea tuturor ionilor dizolvaţi în apă prin absorbţie pe un suport şi înlocuirea prin ioni încărcaţi cu aceeaşi sarcină.

Ca suport se folosesc schimbători de ioni – care au un schelet macromolecular insolubil cu ioni mobili care pot fi schimbaţi cu ioni de aceeaşi sarcină din soluţia de electroliţi.

compartimentele laterale se află electrozii, iar în compartimentul central apa de purificat. În timpul trecerii curentului continuu, anonii se îndreaptă spre anod (+) unde îşi pierd sarcina electrică şi se îndepărtează sub formă de acizi, iar cationii se îndreaptă spre catod (–) unde se formează hidroxizi.

Apa din camera centrală (C) este din ce în ce mai săracă în săruri, fapt care se constată prin aceea că densitatea ei scade, iar voltajul creşte (fig. 35).

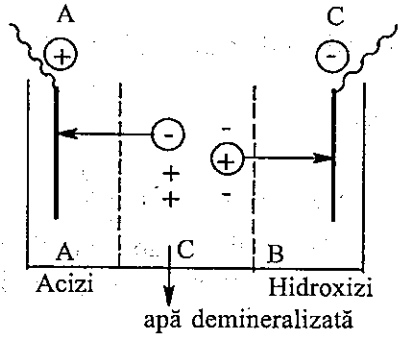


Fig. 35. – *Celulă osmotică.*

PURIFICAREA APEI PRIN OSMOZĂ INVERSĂ

Procedeul de purificare a apei are la bază fenomenul de osmoză: atunci când două soluţii apoase de concentraţii diferite sunt separate de o membrană semipermeabilă, apa traversează spontan membrana, de la compartimentul cel mai diluat spre cel mai concentrat, pentru a restabili egalitatea potenţialelor termodinamice ale soluţiilor. Invers, dacă se supune compartimentul în care se găseşte soluţia concentrată la o presiune superioară presiunii osmotice, se provoacă ieşirea apei din compartiment. Principiul este foarte simplu, dar necesită o presiune foarte mare (30–70 kg) pentru că debitul este proporţional cu diferenţa dintre presiunea aplicată şi presiunea osmotică.

O instalaţie pentru osmoză inversă este compusă dintr-un modul cu două compartimente separate de o membrană semipermeabilă şi o pompă care aduce apa de purificat, sub presiune, în primul compartiment (fig. 36).

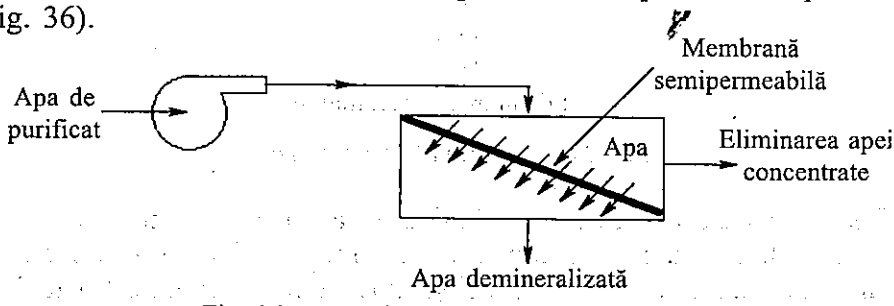


Fig. 36. – *Instalaţie pentru osmoză inversă.*

După un anumit timp de funcționare coloanele de schimbători de ioni trebuie regenerate prin spălare cu NaOH 3–4% sau HCl 3–6%.

$$R^-Na^+ + HCl \rightleftharpoons R^-H^+ + NaCl$$

$$R^+Cl^- + NaOH \rightleftharpoons R^+HO^- + NaCl$$

Instalații de demineralizare

Operația de demineralizare a apei se poate efectua cu instalații simple alcătuite din două coloane separate, una cu cationiți alta cu anioniți. Cationiții reține cationii, anioniții – anionii (fig. 33).

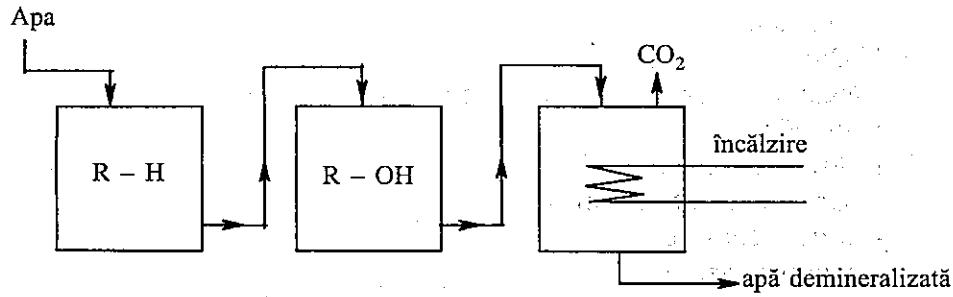


Fig. 33. – *Instalație de demineralizare.*

Aparatele industriale sunt de capacitate mare – alcătuite din 6 coloane (fig. 34):

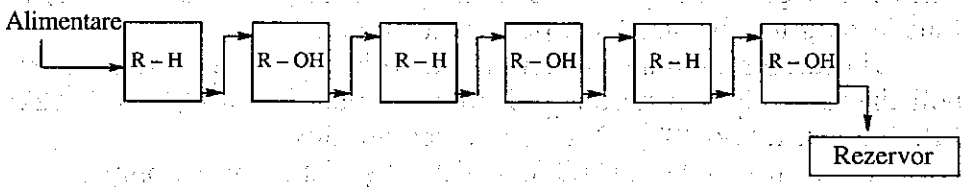


Fig. 34. – *Aparate industriale folosite pentru demineralizare.*

Sistemul este prevăzut cu pompe.

Debitul este de 3.000–4.000 l/oră.

Schimbul de cationi și anioni se poate realiza și într-o singură coloană în care anioniții și cationiții sunt suprapuși.

Se colectează fracțiunea care are rezistența specifică de cel puțin 1 milion ohmi.

Este o apă pură din punct de vedere chimic, dar nu și microbiologic. Se utilizează limitat.

DEMINERALIZAREA APEI PRIN ELECTRODIALIZĂ SAU ELECTROOSMOZĂ

Celula osmotică se compune dintr-o cuvă împărțită în 3 compartimente prin 2 membrane prin care pot difuza anionii și cationii. În

Această tehnică este utilizată pentru producerea apei potabile şi pentru tratamentul apei în industria agro-alimentară, electronică şi microelectronică.

SOLVENŢI MISCIBILI CU APA

ALCOOLUL ETILIC

După apă, alcoolul etilic este cel mai utilizat solvent, singur sau în amestec cu alţi solvenţi, pentru prepararea unei game variate de forme farmaceutice, datorită marii capacităţi de dizolvare.

Este produsul de distilare a lichidelor zaharate fermentate, un solvent puternic polar, care se amestecă în orice proporţie cu: apă, acetonă, glicerol, cloroform, eter, propilenglicol, polietilenglicoli lichizi.

F.R. X înscrie două monografii:

Alcool (Alcoholum, F.R. X), alcool etilic, etanol, alcool concentrat de 96°, care conţine 96% v/v amestec de alcool absolut şi apă. Lichid incolor, limpede, volatil, inflamabil, cu miros caracteristic şi gust arzător.

Alcool diluat (Alcoholum dilutum, F.R. X), sau alcool de 70°, care conţine 70% v/v alcool concentrat în amestec cu apa, obţinut prin amestecarea, în anumite proporţii, a alcoolului concentrat de 96°, cu apă, la 20°C.

În tehnologia farmaceutică se mai utilizează şi alte concentraţii de amestecuri hidroalcoolice, respectiv alcool de diferite grade la prepararea de: soluţii medicamentoase de uz extern şi intern, soluţii injectabile, soluţii extractive etc.

De asemenea, alcoolul are proprietăţi antiseptice şi dezinfectante. În preparatele de uz intern are şi rol conservant, împiedicând dezvoltarea microorganismelor.

Amestecarea alcoolului cu apa se va face cu grijă, datorită fenomenelor exoterme care se produc, degajându-se căldură. La amestecarea alcoolului concentrat cu apa se folosesc tabele alcoolometrice din farmacopee.

Alcoolul prezintă capacitatea de a dizolva substanţe organice polare, acizi, baze, săruri, glicozide, rezine, uleiuri volatile, coloranţi, principii amare, iod, polisorbaţi, lecitine, ulei de ricin etc.

Amestecul de alcool şi apă are uneori o putere de dizolvare mai mare decât fiecare solvent în parte.

GLICEROLUL (GLYCEROLUM, F.R. X)

Este obţinut prin saponificarea grăsimilor, este un solvent polar şi hidrofil. Se prezintă sub formă de lichid limpede incolor, vâscos, higroscopic fără miros şi gust dulceag mai dens decât apa, miscibil cu apa şi alcoolul, puţin solubil în acetonă, practic insolubil în cloroform, eter, uleiuri grase şi uleiuri volatile. Soluţia apoasă are reacţie neutră.

Membrana semipermeabilă poate fi:

– acetat de celuloză (dispusă în spirală pentru mărirea suprafeței sale);

– polimeri aromatici (poliamide și nylon – sub formă de fibre).

Osmoza inversă furnizează o apă ușor demineralizată, lipsită de pirogene, microorganisme, virusuri, particule coloidale și organice.

Se poate utiliza pentru spălarea flacoanelor și fiolelor pentru soluții injectabile.

Eficacitatea unei instalații de osmoză inversă se apreciază cu ajutorul unor parametri:

– indice de **conversie**

$$Y = \frac{Q_p}{Q_a} \cdot 100$$

Q_p = debitul apei obținute;

Q_a = debitul apei de alimentare;

Y trebuie să fie cuprins între 50–75%.

– indice de **respingere** a sărurilor

$$R_s = \left(1 - \frac{C_p}{C_a}\right) \cdot 100$$

C_p = concentrația sărurilor în apa obținută;

C_a = concentrația sărurilor în apa de alimentare;

R_s trebuie să prezinte valori peste 95%.

PURIFICAREA APEI PRIN ULTRAFILTRARE

Este o filtrare a apei sub presiune, care permite separarea moleculelor dizolvate în apă, în funcție de mărimea lor, cu ajutorul unor membrane cu permeabilitate foarte selectivă (pe baza masei relative) (fig. 37).

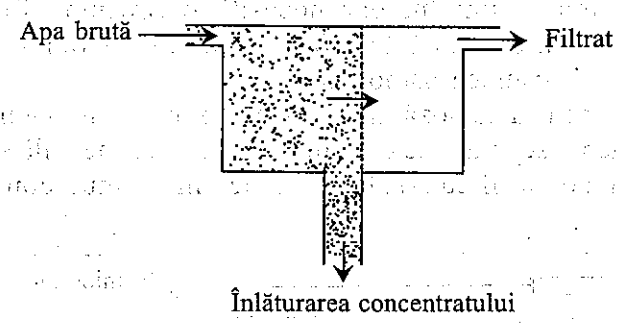


Fig. 37. – *Principiul ultrafiltrării.*

Se utilizează o presiune mai mică decât la osmoza inversă.

Ultrafiltrele nu reține deloc sărurile minerale, dar reține moleculele organice de o anumită mărime (deci și substanțele pirogene), particulele nedizolvate, virusurile și microorganismele.

– polietilenglicolii cu masa moleculară între 600–1.500 sunt semisolizi;

– polietilenglicolii cu masa moleculară între 1.500–10.000 sunt solizi, cu aspect ceros.

Ca solvenți se utilizează macrogolii fluizi, cel mai utilizat fiind PEG 400, un lichid limpede, incolor, vâscos, cu miros slab caracteristic, cu gust dulce, apoi amar și ușor arzător.

Se indică mai ales pentru uz extern și în cosmetică, datorită vâscozității ridicate și higroscopicității, având acțiune sicativă și astringentă. De asemenea se folosește și în amestec cu apa, ca și cosolvent.

ALCOOL IZOPROPILIC

Se ultilizează numai în preparate de uz extern.

BUTILENGLICOL

Servește la dizolvarea morfinei, dar are proprietatea de a mări activitatea morfinei clorhidrice.

Alți solvenți miscibili cu apa sunt: sorbitol soluție 70%, siropul de porumb, lactatul de etil, dimetillactamida, dioxolanii, acetatul de etil.

SOLVENȚI NEMISCIBILI CU APA

ULEIURI VEGETALE

În general, uleiurile vegetale sunt fluide la 20°C, limpezi, anhidre, de culoare galben deschis, fără miros și vâscoase, cu densitatea mai mică decât a apei; unele uleiuri ca uleiul de cacao și de palmier, sunt solide la 20°C. Sunt insolubile în apă și alcool, dar solubile în cea mai mare parte a solvenților organici nemiscibili cu apa: benzen, cloroform, eter, tetraclorură de carbon, sulfură de carbon, tricloretilen.

Dezavantajul uleiurilor îl constituie faptul că se autooxidează ușor, cu atât mai ușor cu cât uleiurile conțin o cantitate mai mare de acizi grași nesaturați.

Uleiul de floarea soarelui (Helianthi oleum F.R. X)

Este cel mai frecvent ulei vegetal folosit ca solvent pentru prepararea soluțiilor uleioase. Se obține prin presare la rece și centrifugare sau prin procedee moderne de extracție cu solvenți organici din semințele plantei Helianthus annuus L. Conține 85% gliceride ale acizilor grași nesaturați și saturați, în principal ale acizilor oleic și linoleic (din care cauză este un ulei semisicativ) alături de D-stigmasterol, acizi grași liberi, fosfatide, vitamine, carotenoide, lecitină, mici cantități ale acizilor palmitic și stearic, arahidonic și lignoceric.

Datorită prezenței celor trei grupe alcoolice, are importante proprietăți tehnologice: capacitatea mare de dizolvare și hidrofilie importantă. Capacitatea de dizolvare crește prin încălzire, cu scăderea vâscozității, dar nu trebuie depășită temperatura de 130°C, când se descompune, formând acroleina. Este higroscopic, poate absorbi apa până la 25% din greutatea sa.

Glicerolul se utilizează ca:

– **solvent și cosolvent** pentru produse de uz intern și extern. Dizolvă alcooli, polioli, zaharuri, săruri minerale, săruri organice, unele materii colorante, unii alcaloizi. Se asociază cu apă, alcool, siropuri, soluții de sorbitol (cosolvenți);

Intră în compoziția unor preparate de uz intern, soluții aplicate pe mucoase: picături pentru ureche (glicerol fenicat), badijonaje sau tamponări (glicerol boraxat).

– **edulcorant** în preparate de uz intern, în asociere cu soluții de sorbitol;

– **conservant antimicrobian:** are proprietăți antiseptice datorită higroscopicității; soluțiile apoase cu o concentrație de peste 40% glicerol nu permit dezvoltarea microorganismelor, pe care le deshidratează;

– **umectant și emolient,** datorită hidrofiliei; se utilizează și pentru a evita evaporarea apei din unele forme farmaceutice, iar datorită vâscozității ridicate adera de piele și mucoase, menținând umiditatea la suprafață;

– **protector** asupra tegumentelor, **antiflogistic** în aplicații topice: loțiuni, paste hidrogeluri;

– **are acțiune farmacologică proprie:** este laxativ intern prin efectul iritant (administrat repetat pe cale orală poate provoca gastrită) și laxativ extern sub formă de clisme, supozitoare.

PROPILENGLICOLUL (PROPYLENGLYCOLUM F.R. X)

Lichid vâscos, limpede, incolor, fără miros, gust dulceag-amărui, higroscopic, mai dens decât apa, miscibil cu apă, alcool, acetonă și cloroform, ușor solubil în eter, insolubil în uleiuri grase. Are o vâscozitate apropiată de cea a glicerolului.

Nu este toxic, se poate administra intern și extern pe piele, având o bună capacitate de aderare și pe mucoase (auriculară, oftalmică, vaginală).

POLIETILENGLICOLII LICHIZI (MACROGOLA F.R. X)

Sinonime: macrogoli, carbowaxuri, P.E.G.-uri.

Se împart în trei grupe:

– polietilenglicolii cu masa moleculară cuprinsă între 400–600 sunt fluizi la temperatura normală;

amestecă în orice proporție cu uleiurile grase (cu excepția uleiului de ricin) și uleiurile volatile. Densitatea relativă este 0,860–0,900 și p.f. = 360°C. Se comportă ca un solvent neutru, oleofil. Dizolvă substanțele nepolare sau slab polare (grăsimi, uleiuri volatile).

Parafina lichidă administrată intern, ca atare, are efect laxativ.

Se folosește ca solvent pentru dizolvarea unor substanțe cu acțiune topică, este bine tolerată pe piele. Datorită inerției chimice mari, formează un strat ocluziv, perfect stabil, nelavabil cu apă.

Intră și în compoziția altor forme farmaceutice: emulsii, unguente etc.

SOLVENȚI NEMISCIBILI DE SINTEZĂ

- **Miristatul de izopropil și palmitatul de izopropil:** produși de sinteză cu caracter uleios. Se utilizează în cosmetică.
- **Carbonatul de etil.**
- **Oleatul de etil.**
- **Benzoatul de benzil:** cosolvent, intermediar.
- **Benzoatul de etil:** cosolvent, intermediar.

ADJUVANȚI ȘI ADITIVI

Pentru realizarea soluțiilor se utilizează și alte substanțe auxiliare, în proporție mai redusă decât solvenții, adjuvanți și aditivi cu diferite roluri: agenți de mărire a solubilității, de reglare a pH-ului (sisteme tampon), viscozifianți, agenți pentru mărirea stabilității (conservanți, antimicrobieni, antioxidanți, chelatanți) sau pentru a face administrarea mai agreabilă, cât și a reduce riscurile de confuzie: aromatizanți (corectori de miros și gust), coloranți.

Utilizarea acestora este reglementată de farmacopee sau normele în vigoare, care prevăd lista cu conservanții și coloranții autorizați și limitele de utilizare a aromatizanților.

AGENȚI DE MĂRIRE A SOLUBILITĂȚII

Se aleg în funcție de natura substanței medicamentoase și de modul de utilizare, intern sau extern. Se cercetează două sau trei sisteme de tampon și se alege cel mai convenabil, în concentrație minimă, care să fie netoxic, să asigure stabilitatea și să prezinte proprietăți organoleptice acceptabile.

Se utilizează ca sisteme tampon acizii: citric, acetic, benzoic, lactic, gluconic, tartric, fosforic, glutamic, boric și sărurile lor.

ANTIOXIDANȚI

Au rolul de a opri sau încetini procesele oxidative din soluții.

În soluțiile apoase se indică: sulfitul, metabisulfitul, bisulfitul de sodiu (potasiu), în concentrații de 0,05--0,5%, tioureea, tiosulfatul de

Este un lichid uleios, limpede, de culoare galben aurie, cu miros slab caracteristic, foarte uşor solubil în benzen, cloroform, eter, ulei de terebentină, greu solubil în alcool şi insolubil în apă, cu indice de aciditate cel mult 2.

Este un bun dizolvant pentru substanţele lipofile şi volatile.

Se utilizează pentru prepararea soluţiilor uleioase de uz intern şi extern, a soluţiilor aplicate pe mucoase: picături pentru nas şi picături oftalmice. Pentru soluţiile injectabile se foloseşte uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat cu aer cald timp de 3 ore, la 160°C *(Helianthi oleum neutralisatum* F.R. X), cu indice de aciditate de maximum 0,20.

Se utilizează şi la alte forme farmaceutice ca: suspensii, emulsii, unguente, săpunuri.

Se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină la rece.

Uleiul de ricin (Ricini Oleum F.R. X)

Este un ulei gras obţinut prin presarea la rece a seminţelor decorticate de Ricinus communis, familia Euphorbiaceae. În presat trece şi o toxoalbumină foarte toxică, numită ricină, care este îndepărtată în timpul procesului tehnologic.

Este un lichid vâscos, aproape incolor sau slab gălbui cu miros şi gust particular, cu densitate cuprinsă între 0,945–0,966.

Se utilizează pentru soluţii injectabile, emulsii, unguente, globule, capsule gelatinoase, loţiuni de uz extern şi mai ales în cosmetică.

Intern este purgativ în doze de 5–10 g pentru copii (câte 2 g pe an de vârstă) şi 30–50 g pentru adulţi.

Uleiul de măsline

Este obţinut prin presarea la rece a fructelor coapte de Olea europea. Se prezintă ca un lichid galben verzui, cu gust dulceag, miros plăcut, nu este sicativ.

Uleiul de măsline de calitatea I, rafinat şi deodorat se utilizează frecvent pentru soluţiile injectabile. Pentru alte forme farmaceutice (soluţii de uz intern şi extern, emulsii, unguente etc.) se foloseşte cel de calitatea a II-a.

Alte uleiuri vegetale: uleiul de germeni de porumb, uleiul de soia, uleiul de arahide, uleiul de susan, uleiul de migdale, uleiul de in, uleiul de avocado.

PARAFINA LICHIDĂ (PARAFFINUM LIQUIDUM F.R. X)

Sinonime: ulei de parafină, ulei de vaselină.

Este un amestec de hidrocarburi saturate, produs obţinut la distilarea fracţionată a petrolului.

Este un fluid incolor, fără gust şi fără miros, solubil în benzen, cloroform, eter, foarte greu solubil în alcool, nemiscibil cu apa. Se

Se utilizează ca edulcorant cu capacitate mai mare de 300–500 ori ca zahărul, substituent pentru zahăr, fără valoare nutritivă.

În mod obişnuit se utilizează o soluţie de 10% m/m în cantitate de 1% v/v, din acest concentrat, în formele lichide.

Se indică în preparatele lichide pentru igiena gurii, preparate pentru diabetici sau pentru cei cu dietă de slăbire.

AROMATIZANŢI

Sunt substanţe auxiliare cu rol corector de gust şi miros pentru uz intern şi extern.

Aromatizarea soluţiilor de uz intern se realizează cu diferite combinaţii ale unor agenţi de aromare, la care se asociază şi coloranţi, aceasta este o preferinţă individuală, de aceea nu există reguli precise.

Gustul amar este cel mai greu de acoperit. Poate fi înlăturat cu arome ca ciocolata sau aroma de caise, utilizând ca adjuvanţi glicerolul şi glutamatul monosodic. Alţi aditivi includ mentolul, clorura de sodiu, citratul de sodiu, acidul citric.

În preparatele de uz extern, aplicate pe piele şi mucoase, se utilizează agenţi de parfumare, pentru îndepărtarea mirosului neplăcut al unor componente.

De asemenea, în preparatele cosmetice se utilizează parfumarea cu diferiţi agenţi.

Aromatizanţi naturali:

– siropul de portocale;
– siropul de vişine;
– siropul de licviriţia;
– siropul de cacao;
– siropuri de fructe;
– uleiuri volatile (Aetherolea-F.R. X): anason, scorţişoară, chimen, cuişoare, lămâie, portocale, mentă. Sunt folosite pentru soluţiile alcoolice sau hidroalcoolice.

Aromatizanţi sintetici

– cloroformul, vanilina, etilvanilina, aldehida benzoică, citrolul, acetatul de etil, mentolul, alcooli, aldehide, esteri, acizi graşi, cetone, lactone singure sau în amestec.

COLORANŢI

Se utilizează în preparatele farmaceutice lichide pentru:

– acoperirea aspectului neplăcut. De obicei coloranţii se asociază cu anumite arome de exemplu:

- culoarea roşie cu arome de cireşe, vişine, căpşuni, zmeură;
- culoarea galbenă: banane, fructe citrice;
- culoarea verde: aromă de mentă;

sodiu, acetonbisulfatul de sodiu, acidul ascorbic, tioglicerolul, tiosorbitolul, cisteina.

În mediul lipofil se indică palmitatul de ascorbil, hidrochinona, esterii acidului galic, tocoferolul.

EDULCORANȚI

Sunt substanțe auxiliare cu rol de corector de gust și capacitate mare de edulcorare (îndulcire) a preparatelor farmaceutice.

Cel mai utilizat edulcorant este zahărul, apoi glucoza, lactoza, fructoza, sorbitolul, manita, mierea de albine, glicerolul.

Cantitatea de edulcorant se alege în funcție de capacitatea de îndulcire, evaluată în raport cu zahărul conform unui tabel.

Edulcoranți sintetici: zaharina, zaharina sodică, aspartamul etc.

Zaharoza (Saccharum F.R. X) se prezintă sub formă de cristale incolore, albe, fără miros, gust dulce, se topește la 160°C, iar la temperatură ridicată se caramelizează, are miros specific. Este foarte ușor solubilă în apă, greu solubilă în alcool și glicerol, higroscopică.

Se prezintă în diferite sorturi comerciale:

– cristale izolate sau aglomerate;

– pulbere cristalină albă;

– pudră foarte fină.

La temperatura obișnuită formează o soluție saturată ce conține 2/3 zahăr și 1/3 apă. Datorită capacității reducătoare, hidrolizează ușor, mai ales în soluții acide, la cald, și trece în zahăr invertit (glucoza și fructoza), cu puteri reducătoare.

Soluțiile diluate constituie medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor și se păstrează greu, necesită adăugarea de conservanți (nipagin-nipasol); soluțiile concentrate nu permit dezvoltarea microorganismelor și sunt stabile, dar pot prezenta fenomenul de cristalizare.

Zahărul se utilizează ca edulcorant al soluțiilor de uz intern, la prepararea siropurilor și a altor forme farmaceutice lichide sau solide.

Îmbunătățirea gustului dulce se realizează cu adaos de acid citric 0,25–1%.

Sorbitolul (Sorbitolum F.R. X): pulbere microcristalină albă, fără miros, gust slab dulce, soluțiile apoase necesită conservanți.

Se utilizează sirop de sorbitol 70%, ca înlocuitor al zahărului în preparatele pentru diabetici. Are inconvenientul că este ușor laxativ. Se asociază cu zahărul pentru a preveni cristalizarea în timpul depozitării. Sorbitolul se poate asocia și în soluții cu 40% alcool.

Zaharina (Saccharinum F.R. X): pulbere cristalină albă, fără miros, gust foarte dulce.

TABELUL 6

Conservanți admiși de C.E.E:

Nr. C.E.E.	Denumirea conservantului
E 200	Acid ascorbic
E 201	Sorbat de sodiu
E 202	Sorbat de poatsiu
E 203	Sorbat de calciu
E 210	Acid benzoic
E 211	Benzoat de sodiu
E 212	Benzoat de potasiu
E 213	Benzoat de calciu
E 214	P-hidroxibenzoat de etil
E 215	Derivat sodic al esterului etilic al acidului p-hidroxibenzoic
E 216	P-hidroxibenzoat de propil
E 217	Derivat sodic al esterului propilic al acidului p-hidroxibenzoic
E 218	P-hidroxibenzoat de metil
E 219	Derivat al esterului metilic al acidului p-hidroxibenzoic
E 220	Anhidra sulfurică
E 221	Sulfit de sodiu
E 222	Sulfit acid de sodiu (bisulfit)
E 223	Disulfit de sodiu
E 224	Disulfit de potasiu
E 226	Sulfit de calciu
E 227	Sulfit acid de calciu
E 230	Difenil
E 231	O-fenilfenol
E 232	O-fenilfenat de sodiu
E 233	Tiabendazol
E 236	Acid formic
E 237	Formiat de sodiu
E 238	Formiat de calciu
E 239	Hexametilenteramina

– creşterea acceptabilităţii la pacienţi;

– în scopul avertizării: de ex.: spirtul medicinal este colorat violet sau albastru, pentru a-l deosebi de alcool;

– a ajuta la identificarea medicamentelor.

Condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească un colorant:

– să nu fie toxic şi să nu aibă acţiune farmacologică;

– să fie solubil în apă, dar uneori este necesară colorarea unei soluţii alcoolice şi uleioase;

– să aibă putere mare de colorare, să se utilizeze în concentraţii mici;

– să fie stabil la lumină, la temperatură, la hidroliză şi la microorganisme;

– să nu se afecteze prezenţa agenţilor antioxidanţi, reducători sau la modificările pH-ului;

– să fie compatibil cu substanţele medicamentoase asociate şi să nu interfereze metodele de analiză;

– să nu fie adsorbit de materialele în suspensie sau recipientele de condiţionare;

– să nu prezinte gust şi miros;

– să fie disponibil şi ieftin.

CONSERVANŢI

Sunt substanţe auxiliare şi au rolul de a împiedica multiplicarea şi creşterea microorganismelor în soluţiile apoase, în timpul păstrării şi pe durata administrării la bolnav.

Un conservant pentru soluţii trebuie să fie eficient în concentraţii mici şi să aibă un spectru larg de acţiune, să fie solubil în apă sau alţi solvenţi, netoxic, neiritant, stabil, cu gust şi miros acceptabile.

Frecvent se utilizează o combinaţie de doi sau mai mulţi conservanţi pentru a obţine efectul antimicrobian optim.

Pentru soluţiile de uz intern conservanţii cei mai folosiţi sunt esterii acidului p-hidroxibenzoic, sărurile acidului sorbic şi benzoic, cloroformul.

În soluţiile de uz extern se utilizează: clorbutanolul, clorocrezolul sau boratul de fenilmercur.

Pe eticheta medicamentului trebuie să fie indicate atât adăugarea de conservanţi cât şi concentraţia pe unitatea de volum sau masă.

Conservanţii admişi de C.E.E. sunt cuprinşi între numerele E 200 şi 290 (Tabelul 6).

– cântărirea şi măsurarea; stabilirea ordinii de dizolvare;
– dizolvarea şi omogenizarea;
– filtrarea;
– adăugarea eventuală a altor forme lichide;
– completarea la masa prevăzută cu solvent;
– condiţionarea primară, aplicarea etichetei;
– controlul organoleptic;
– păstrare;
– expediţie.

Soluţiile oficinale se prepară după formulare din farmacopee, iar cele pe lot după formule stabilite anterior, din dosarul produsului, începându-se direct cu faza de cântărire a substanţelor.

Verificarea reţetei

Farmacistul are obligaţia să verifice prescripţia medicală pentru a constata dacă este scrisă cu toate datele completate şi corect formulată.

Verificarea dozelor terapeutice maxime

Se realizează unde este cazul, utilizând metodele şi datele furnizate de tabele din farmacopee pentru substanţele medicamentoase care prezintă doze maxime admise.

Alegerea metodei de preparare a soluţiilor

Se alege metoda de preparare a soluţiei, ustensilele, aparatura, recipientul de condiţionare primară, dopul, eticheta.

Flaconul se alege în funcţie de cantitatea de soluţie care este prescrisă în reţetă.

Eticheta (roşie – uz extern, albastră – uz intern) se completează corect: se indică numele farmaciei, data, numărul de înregistrare a reţetei din condica de receptură, modul de administrare, condiţiile de păstrare, numele farmacistului, cantitatea.

Cântărirea şi măsurarea. Stabilirea ordinii de dizolvare

Înainte de cântărire se verifică funcţionalitatea balanţei.

Toate substanţele solide sau lichide utilizate la prepararea soluţiilor se cântăresc sau se măsoară cu instrumente adecvate.

Se utilizează balanţa de receptură (tip Sibiu), cumpăna de mână cu cursor sau balanţe moderne, electronice care efectuează o cântărire rapidă şi exactă.

Pentru substanţele puternic active sau toxice prescrise în cantităţi mai mici de 50 miligrame (0,05 g) se utilizează soluţiile titrate 1:10 sau 1:100 ale acestor substanţe (F.R. X).

Soluţiile titrate ale substanţelor puternic active sau toxice se păstrează în dulapul Separanda, respectiv Venena, alături de substanţele medicamentoase.

1.3. Prepararea soluțiilor în farmacie

În laboratoarele farmaciilor, în farmaciile din cadrul spitalelor și farmaciile publice prepararea medicamentelor se efectuează la scară mică. Astfel se prepară:

– soluții magistrale;
– soluții oficinale;
– diluări de soluții industriale concentrate;
– soluții pe „lot" în cantități mai mari decât cele oficinale, după procedee prestabilite, în compartimente adecvate și cu materii prime de calitate.

SPAȚII ȘI APARATURĂ

Soluțiile se prepară în laboratorul farmaciei sau în camera de rețeptură. În farmacie se utilizează sticlăria de laborator (pahare Berzelius, flacoane conice Erlenmayer, cilindrii gradați, pipete, baghete, sticle de ceas, pâlnii pentru filtrare), recipiente din oțel inoxidabil sau metal emailat, linguriță din inox și plastomeri pentru substanțele care reacționează cu metalele. Tot echipamentul va fi menținut într-o stare de funcționare corectă. Controlul curățeniei se va efectua înainte de fiecare utilizare.

RECIPIENTE DE CONDIȚIONARE

Soluțiile magistrale se prepară ca unicat, pentru un singur bolnav, pe bază de rețetă prescrisă de medic.

Soluțiile oficinale și cele pe „lot" se prepară în cantități relativ mari și se divizează în recipiente.

Toate categoriile de soluții se condiționează în recipiente farmaceutice, din sticlă, de tipul I, incolore sau colorate brun, de diferite capacități: 10 g, 30 g, 50 g, 100 g, 150 g, 200 g, 250 g, 300 g, 500 g, mai rar 1.000 g.

După umplere cu soluțiile se aplică subcapace și capace din plastomer, prin înșurubare.

Acestea se spală cu apă potabilă, se clătesc cu apă distilată și se usucă înainte de introducerea soluției.

FAZELE PREPARĂRII SOLUȚIILOR

În cazul unei soluții magistrale, fazele preparării soluțiilor sunt următoarele:

– verificarea rețetei;
– verificarea dozelor terapeutice maxime unde este cazul;
– alegerea metodei de preparare a soluțiilor, a aparaturii, alegerea recipientelor și a accesoriilor;

F.R. prevede: soluțiile se prepară prin dizolvarea substanțelor medicamentoase în solventul prevăzut și completarea la masa specificată (m/m).

În cazul **soluțiilor simple** în flacon se introduce solventul aproximativ 80%, se adaugă substanța și se agită până la dizolvare completă. Dizolvarea se poate efectua la rece sau la cald, în funcție de solubilitatea substanței. Se poate aplica și procedeul „per descensum".

La **soluțiile compuse,** substanțele medicamentoase și auxiliare solide se dizolvă în solvent în funcție de solubilitate, în general în ordinea crescătoare a cantității prescrise în rețetă.

Dacă substanța solidă aderă de pereții recipientului, inițial, în sticla tarată se cântărește o parte de solvent, se adaugă substanța solidă și după dizolvarea ei se completează cu restul de solvent.

Pentru substanțele care se dizolvă cu degajare de căldură: clorura de zinc, oxidul de calciu, hidroxidul de sodiu sau cu efervescență, se utilizează vase cu capacitate mare, iar substanțele se adaugă în mici porțiuni, agitând pentru dizolvare.

Substanțele volatile, cu miros puternic, coloranții se dizolvă în final, substanțele volatile nu se adaugă în lichide calde.

În general se dizolvă întâi substanțele mai greu solubile; substanțele puternic active și toxice se dizolvă separat într-o porțiune de solvent și se adaugă în formulă sau se utilizează o soluție titrată.

Dacă se folosesc soluții concentrate ex.: soluția de clorură de calciu 50% sau soluții concentrate stoc, se va calcula cu atenție cantitatea necesară; aceste soluții se utilizează în locul substanțelor delicvescente.

Orice modificare se consemnează pe rețetă la „adnotatio".

Dacă F.R. prevede o substanță medicamentoasă sub forma cristalizată sau anhidră, pentru soluții se preferă forma cristalizată.

Soluția se omogenizează prin agitare.

Agitarea. Este operația care asigură dizolvarea mai rapidă a substanței active și omogenizarea soluției. Fără agitare, concentrația soluției din jurul particulelor solide se apropie treptat de saturație și astfel viteza de dizolvare scade.

Soluțiile alcoolice se obțin prin dizolvarea substanțelor în alcool de diferite concentrații. Dacă nu se prevede concentrația de alcool se va utiliza alcool concentrat 96% v/v.

În cazul în care se prescrie alcool diluat se va folosi alcool de 70% v/v.

Pentru dizolvarea substanțelor se poate aplica și procedeul „per descensum" (iod).

Pentru prepararea alcoolului de diferite concentrații se utilizează tabele alcoolmetrice din farmacopee:

Pentru cântărirea pulberilor voluminoase se utilizează hârtia pergaminată care facilitează transferul substanței de pe balanță în recipientul de dizolvare; se pot utiliza, pentru cantități mici sticlele de ceas.

Cântărirea substanțelor solide se efectuează obligatoriu cu linguriţa farmaceutică din oțel inoxidabil sau de plastomer, fildeş (pentru iod, azotat de argint, fenol, permanganat de potasiu etc.).

Substanțele se cântăresc câte una pe măsura dizolvării lor în solvent. Fiecare recipient cu substanța se ia din raft, se citeşte eticheta cu atenție; după cântărirea substanței, flaconul se închide cu dopul şi se plasează la loc pe raft.

Cantitatea de substanță cântărită se introduce în recipientul de preparare.

Linguriţa şi platanele balanței se curăță cu atenție.

Medicamentele lichide se cântăresc în recipiente din sticlă pahare – Berzelius – sau alte recipiente, în funcție de cantitate.

Unele cantități mari de lichide se pot măsura cu recipiente de sticlă, de mică exactitate – cilindrii gradați, pahare cilindrice sau conice gradate de laborator, mensuri din metal emailat gradate –, datorită următoarelor avantaje pe care le prezintă:

– facilitate de umplere, până la nivelul necesar, fără pierderi de lichid;

– introducere uşoară în recipientul de preparare, clătire uşoară cu solvent;

– spălare uşoară după utilizare.

Pentru mensurile conice sau cilindrice de 10 ml, cantitatea cea mai mică ce se poate măsura este de 1 ml.

Se pot folosi şi pipete gradate pentru a măsura volume de 0,1 ml.

Cantitățile mici de lichide 1–4 ml se măsoară în picături, cu picătorul normal (F.R. X).

Pentru substanțele puternic active şi toxice se utilizează soluții titrate, care se pot cântări sau se măsoară cu picătorul normal, în funcție de cantitate.

Substanțele vâscoase, semisolide se cântăresc în recipiente mici (ex.: ihtiol) sau pe hârtie de filtru (extractele vegetale moi).

Ordinea de dizolvare a substanțelor nu este indiferentă, ea se stabileşte în funcție de natura substanței, de solubilitate şi de cantitate etc.

Dizolvare şi omogenizare

După cântărire se efectuează imediat operația de dizolvare.

Dizolvarea. Este operația fizică care constă în dispersarea şi divizarea substanței în stare moleculară şi transferul ei într-un solvent.

Înainte de efectuarea dizolvării se verifică solubilitatea substanței medicamentoase.

Soluțiile care se aplică pe pielea intactă, soluțiile cu antiseptice și dezinfectante se pot filtra și prin vată hidrofilă, tifon, care se spală cu apă distilată înainte de filtrare, în scopul de a îndepărta eventualele fibre care s-ar antrena în soluție.

Se aleg pâlnii de mărimi adecvate volumului de soluții de filtrat, pentru a evita pierderile de lichid, pe filtrul de vată sau tifon. În final se presează cu bagheta de sticlă, pe filtrul de vată sau tifon.

Soluțiile alcoolice se filtrează prin vată.

Soluțiile uleioase sau glicerolate se filtrează dacă este necesar la cald, prin hârtie de filtru uscată; operația este mai dificilă și durează mai mult.

În general, pentru filtrarea soluțiilor apoase se indică utilizarea hârtiei de filtru din seria WHATMAN nr. 1. Pentru o filtrare avansată se va utiliza nr. 50 și pentru soluții alcoolice și acide nr. 54 (Tabelul 7).

TABELUL 7

Caracteristicile hârtiei de filtru din seria WHATMAN

Nr.	Timp relativ de filtrare – viteză	Mărimea particulelor îndepărtate	Mărimea porilor în nm
51	1 rapid	Grosieră	3,4–5
1	4 viteză medie	Medie	2,1–2,8
54	23 viteză mică	Fină	0,4–1,1

Se mai folosesc filtre de sticlă sinterizată nr. 3 pentru volume mici la presiunea obișnuită prin gravitație și nr. 4 sub vid sau la presiune crescută, aceste filtre necesită operații de curățire și se utilizează puțin în practică, în special pentru soluțiile care atacă hârtia de filtru: clorura de zinc sau permanganatul de potasiu.

Adăugarea altor forme farmaceutice

Alături de substanțele medicamentoase și cele auxiliare, în unele formule magistrale sunt prescrise o serie de forme farmaceutice ca: siropuri, ape aromatice, tincturi, soluții alcoolice, extracte fluide, moi sau solide. Acestea se adaugă în final, după filtrarea soluției, deoarece unele conțin substanțe dispersate coloidal, care pot fi reținute de hârtia de filtru.

Soluțiile alcoolice, tincturile și extractele se cântăresc sau se măsoară în picături.

Extractele moi și cele uscate se triturează în mojar, cu o cantitate mică de soluție, cu solventul folosit la prepararea acestora sau cu amestecul format din apă-alcool-glicerol (6:1:3), pentru 10 g de extract moale sau uscat.

– tabelul I: concentrația în alcool a amestecului de alcool și apă, la 20°C, în funcție de densitatea relativă;

– tabelul II: prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă, la 20°C (în g);

– tabelul III: prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă, la 20°C (în ml).

La amestecarea alcoolului cu apă se are în vedere reacția exotermă, însoțită cu degajare de gaze și concentrație de volum; această amestecare se va efectua atent, cu grijă.

În cazul unor cantități mari de alcool se poate efectua măsurarea cu cilindrul gradat: 100 g alcool = 120 ml.

Soluțiile de glicerol se prepară prin dizolvarea substanțelor medicamentoase, în recipiente uscate, la cald – acid boric, borax, anestezină, novocainã, fenazonă etc. – datorită vâscozității mari a acestui solvent.

Soluțiile uleioase se prepară prin dizolvarea substanțelor în recipiente uscate, la rece sau la cald, în ulei.

Dizolvarea la rece se aplică substanțelor medicamentoase ușor solubile în ulei și celor volatile (camfor, mentol, timol, uleiuri volatile).

Unele substanțe se pot dizolva în eter, care se dispersează în ulei; prin încălzire pe baia de apă eterul se evaporă.

Filtrarea soluțiilor

Filtrarea este operația fizică având ca scop separarea (reținerea) fazei solide dintr-un lichid prin traversarea unui material poros, ai cărui pori formează canalicule, sub acțiunea unei diferențe de presiune.

Această operație are ca scop îndepărtarea particulelor nedorite din soluție, pentru a obține lichide limpezi.

Filtrarea are loc prin fenomene de capilaritate, adsorbție și adeziune.

Materialul filtrant denumit filtru are forma unor straturi sau suprafețe separatoare, tot ansamblul constituind o rețea, care permite trecerea doar a unui singur component dintr-un sistem dispers, în cazul soluțiilor a solventului reținând particulele solide.

Materialul filtrant se aplică pe un suport, denumit pâlnie.

Sedimentul aderent reprezintă masa materiilor rămase pe filtru, iar lichidul clar, trecut prin filtru, este denumit filtrat.

În farmacie, viteza de filtrare poate fi mărită prin:

– creșterea diferenței de presiune deasupra lichidului: se poate realiza cu ajutorul vidului sau prin aplicarea unei presiuni mici la suprafața lichidului, cu aer produs din compresor;

– creșterea suprafeței de filtrare, prin plierea hârtiei de filtru;

– utilizarea unor materiale de filtrare cu porozitate înaltă: hârtie de filtru, filtre cu membrană.

Viteza de filtrare poate fi scăzută dacă se folosește în mod repetat un material de filtrare fin.

În F.R. X se prevede:
– verificarea pH-ului potențiometric;
– masa totală pe recipient;
– dozarea conținutului în substanță activă.

Claritatea soluțiilor se poate aprecia prin examinarea vizuală sau prin măsurarea densității optice, după agitare.

Culoarea se poate controla vizual sau spectrofotometric.

În timpul păstrării, verificarea gustului, mirosului soluțiilor este mai greu de realizat. Se pot folosi metode cromatografice sau aprecierea senzorială de către controlori specializați. Aceştia trebuie să aibă ca martor o soluție proaspăt preparată.

Soluțiile trebuie să-şi păstreze calitatea şi efectul terapeutic pe toată perioada de valabilitate.

Conservare: În recipiente bine închise.

2. Siropuri. Sirupi (F.R. X)

2.1. Generalități

DEFINIȚIE

Siropurile sunt preparate farmaceutice lichide cu un conținut crescut de zahăr, de consistență vâscoasă, destinate administrării interne (F.R. X).

Majoritatea siropurilor conțin cca 2/3 din greutate zahăr dar există şi siropuri cu un conținut mai scăzut.

ISTORIC

Siropurile ca formă farmaceutică au fost cunoscute din cele mai vechi timpuri, încă din antichitate, în China, India, Egipt şi de către arabi şi persani. Inițial s-a folosit mierea ca material edulcorant. Odată cu descoperirea zahărului din trestie de zahăr de către chinezi şi după introducerea lui în Europa (sec. IV Î.C.) prepararea siropului din miere a fost părăsită. În anul 1745 A. S. Markgraf descoperă că zahărul se poate obține şi din sfeclă.

Etimologic cuvântul „sirop" provine de la cuvintele arabe ***schirab, scharab, schiraph*** – poțiune, băutură.

AVANTAJELE SIROPURILOR

Siropurile sunt astăzi frecvent folosite datorită avantajelor pe care le prezintă:
– pot conține substanțe medicamentoase;
– datorită conținutului mare în zahăr permit conservarea în timp a substanțelor dizolvate;
– maschează gustul neplăcut al unor substanțe medicamentoase (acestea se administrează mai uşor);

Completarea la masa prevăzută

După adăugarea tuturor componentelor prescrise în rețetă, se completează cu solvent la masa prevăzută (m/m).

Condiționarea primară. Aplicarea etichetei și controlul organoleptic

Soluția obținută este transvazată din recipientul de preparare în recipientul de expediție, spălat și uscat, în general în sticlă incoloră sau brună; se aplică dopul.

Soluțiile alcoolice se vor condiționa în recipiente mai mari decât masa prevăzută. Dacă este necesar se curăță recipientul la exterior.

Se verifică aspectul soluției; soluția trebuie să fie limpede, incoloră sau să prezinte gustul, mirosul și culoarea componentelor asociate.

Se aplică eticheta, scrisă citeț, cât și alte etichete sau mențiuni ca: ***„A se păstra la loc răcoros", „A se păstra ferit de lumină", „Otravă", „A nu se păstra la îndemâna copiilor"*** etc.

Păstrare

Formulele magistrale se păstrează în farmacie la loc răcoros, ferit de lumină, în recipiente bine închise, un timp scurt, 1–2 zile, în vederea eliberării la bolnav. Se prepară la nevoie.

Formulele oficinale, precum și cele industriale se păstrează în depozitul farmaciei, în condițiile prevăzute de F.R.

Expediție

În momentul eliberării recipientului cu soluție la bolnav, farmacistul are obligația să mai controleze o dată aspectul soluției: dacă este limpede, dacă nu s-au produs modificări, verificarea etichetei și a recipientului. Eliberarea medicamentului este însoțită de sfaturi și indicații cu privire la modul de administrare cât și de păstrare a acestuia.

1.4. Caractere și control. Conservarea

Soluțiile medicamentoase sunt lichide limpezi, cu mirosul, culoarea și gustul caracteristic componentelor (F.R. X).

Controlul soluțiilor constă în determinarea unor parametrii fizico-chimici ca: aspect, miros, culoare, densitate, puritate, pH, masa totală pe recipient, dozarea substanțelor.

În farmacie soluțiile sunt urmărite organoleptic: aspect, culoare, miros, gust.

Soluțiile trebuie să corespundă prevederilor farmacopeei sau altor norme în vigoare.

multiplicarea microorganismelor prin fenomenul de deshidratare celulară. Soluțiile concentrate au o presiune osmotică mai mare decât presiunea osmotică celulară a microorganismelor.

2.3. Prepararea siropurilor

Prepararea siropurilor se face prin trei metode:

A. Prin dizolvarea zahărului în apă sau în diferite soluții medicamentoase (siropul simplu, siropul de balsam de Tolu).

B. Prin amestecarea siropului simplu cu soluții medicamentoase (sirop de cloralhidrat, sirop de codeină, sirop de tiocol) sau cu soluții extractive alcoolice (sirop de opiu, sirop de Belladona).

C. Folosind amestecuri de pulberi sau granulate, bolnavul prepară ex tempore siropul respectiv, adăugând o anumită cantitate de apă. Se obțin siropuri cu antibiotice, sulfamide, cu o stabilitate mai mare.

A. **Prepararea siropurilor prin dizolvarea zahărului în vehicolul apos** presupune următoarele faze de lucru:

I. **Dizolvarea zahărului.**
II. **Aducerea la concentrația respectiv densitatea cerută.**
III. **Clarificarea, decolorarea și filtrarea siropurilor.**

I. Dizolvarea zahărului

Se poate face la temperatura obișnuită (la rece) sau la cald.

Dizolvarea la rece

Se aplică în cazul în care substanțele dizolvate în vehicol sunt termolabile (hipofosfiți, substanțe volatile, soluție extractivă din nalbă).

Acest procedeu are următoarele *avantaje:*

– exclude alterarea principiilor active;

– împiedică descompunerea zaharozei. Aceasta, sub acțiunea căldurii, suferă o hidroliză, când trece în glucoză și levuloză (fructoză) care are o solubilitate mai redusă sau poate suferi o descompunere prin caramelizare;

– nu necesită supraveghere continuă;

– permite obținerea concentrației dorite.

Dezavantaje:

– nu rezultă siropuri limpezi, mai ales dacă zahărul nu este pur sau este vechi, sau atunci când se folosesc ca vehicol sucuri de fructe sau soluții extractive cu substanțe albuminice. Aceste substanțe albuminice pot duce și la alterarea siropurilor. Prin dizolvarea la cald, substanțele albuminice precipită și se pot înlătura prin filtrare;

– operația decurge foarte încet;

– au valoare nutritivă;
– prezintă o biodisponibilitate foarte bună;
– pot fi utilizate cu succes în pediatrie.

CLASIFICARE

După ***metoda de preparare:***

– siropuri obținute prin dizolvarea zahărului la rece sau la cald în apă, soluții medicamentoase, soluții extractive apoase sau alcoolice;

– siropuri obținute prin amestecarea siropului simplu cu soluții medicamentoase aromatizate sau cu soluții extractive;

– siropuri obținute prin dizolvarea în momentul utilizării a unor granulate sau pulberi precondiționate.

După ***rolul lor:***

– siropuri aromatizante sau corectoare de gust – pentru corectarea gustului și a mirosului neplăcut al medicamentelor. Exemple: siropul simplu – edulcorant, siropul de coji de portocale, cacao, lămâie, caramel, zmeură – aromatizante;

– siropuri medicamentoase – cu acțiune terapeutică bine definită: siropul de codeină, cloralhidrat, clorură și iodură feroasă etc.

După ***acțiunea terapeutică:***

– expectorante;
– tonice;
– purgative etc.

2.2. Formularea siropurilor

Materii prime folosite: zahărul, apa distilată lipsită de impurități.

Zahărul utilizat poate fi cristalizat sau cubic (acesta este mai pur). Zahărul trebuie să fie de calitate corespunzătoare, cu un conținut de 98–99,5% zaharoză, până la 0,5% umiditate, 0,01–0,5% cenușă. Dacă este păstrat în ambalaje necorespunzătoare, umiditatea crește până la 10%, ceea ce poate influența conservarea siropurilor.

Zahărul mai conține pectine, dextrine, amidon, zahăr invertit, acizi organici. Mai poate conține și unele impurități provenite din procesul de preparare cum ar fi: săruri de calciu, bariu, stronțiu, cloruri, sulfați, metale grele. Umiditatea zahărului se determină gravimetric. Aciditatea-alcalinitatea se determină cu fenolftaleină.

Zahărul (zaharoza) este foarte ușor solubil în apă, greu solubil în alcool și glicerol, practic insolubil în cloroform și eter. Dizolvarea zahărului este favorizată de unele săruri cum sunt: K_2CO_3, $CaCl_2$, $NaNO_3$.

Stabilitatea chimică și biochimică a siropurilor saturate se explică prin presiunea osmotică și vâscozitatea soluției. Presiunea osmotică inhibă

care indică concentrația siropului. Greutatea bilei este în așa fel stabilizată încât ea va pluti deasupra soluției de zahăr când aceasta are densitatea de 1,32.

Dizolvarea la cald

Avantajele acestei metode sunt:

– dizolvarea zahărului și filtrarea siropului se realizează mai repede;
– prin încălzire microorganismele se distrug;
– substanțele albuminice se coagulează;
– siropurile sunt mai clare, se conservă mai bine.

Dezavantajul îl constituie faptul că zahărul poate suferi o transformare nedorită, prin hidroliză sau prin caramelizare.

În farmacie dizolvarea la cald se face pe baia de apă sau direct pe foc, cu sită de azbest, folosindu-se vase de sticlă, baloane de sticlă sau capsule de porțelan.

În industrie se folosesc cazane emailate de cupru cositorit sau de oțel inoxidabil prevăzute cu agitatoare mecanice și a căror încălzire se realizează cu vapori sub presiune. Dizolvarea în aceste cazane, numite și fierbătoare cu manta, se realizează la 50–60°C.

F.R. X precizează ca metodă de preparare a siropurilor dizolvarea la cald urmată de fierbere 1–2 minute, când microorganismele se distrug. După dizolvare se completează apa evaporată și se filtrează. Nu se completează după filtrare deoarece prin filtrare este reținută o parte din soluție, iar dacă apoi se completează siropul devine mai diluat. Se evită încălzirea prelungită deoarece pe de o parte se evaporă prea multă apă și soluția se concentrează iar pe de altă parte, la temperaturi care depășesc 100°C, are loc descompunerea zahărului, trecând în zahăr invertit ori se poate carameliza și siropul va avea o culoare mai închisă. Caramelizarea este o deshidratare și descompunere a zahărului care începe la o temperatură mai mare de 100°C.

Dizolvarea prin încălzire se poate face într-un interval de temperatură care începe de la 50°C (pentru siropuri care conțin substanțe medicamentoase puțin rezistente la temperaturi ridicate) și merge până la 105°C, temperatură la care siropul fierbe.

II. **Aducerea la concentrația respectiv densitatea cerută**

Densitatea necesară unei bune conservări este cuprinsă între 1,2614–1,3207, ceea ce corespunde unei concentrații de 55–65% zaharoză.

Concentrația optimă este de 64%, ceea ce corespunde unei densități de 1,3005–1,3247 și unui indice de refracție de 1,4464–1,4550.

Atunci când siropul este prea concentrat se poate dilua cu apă caldă, iar dacă este prea diluat se poate concentra prin încălzire.

– filtrarea se realizează foarte greu;

– nu are loc o sterilizare a preparatului ca în cazul preparării siropului prin fierbere.

Prepararea siropurilor la rece poate fi realizată prin câteva metode cum sunt dizolvarea prin agitare, dizolvarea „per descensum" sau dizolvarea prin percolare.

Dizolvarea zahărului prin *agitare direct în vehicol* se realizează foarte greu, fiind nevoie de o agitare prelungită. Această dizolvare se realizează în flacoane cu o capacitate de două ori mai mare decât volumul soluției și se aplică la cantități mici (până la 2 kg).

Dizolvarea *per descensum:* zahărul se introduce într-un săculeț de pânză sau tifon și se suspendă la suprafața lichidului iar după dizolvarea întregii cantități de zahăr soluția se amestecă pentru omogenizare.

Dizolvarea prin *percolare* presupune utilizarea percolatorului obișnuit: un vas de formă cilindro-conică prevăzut în partea superioară cu un capac iar în partea inferioară cu un tub de scurgere cu robinet. La bază, pe o placă perforată se așează materialul filtrant umezit (un strat de vată între două straturi de tifon). Se introduce zahărul, de preferință bucăți sau cristale mari (folosirea zahărului pulverizat poate duce la formarea unei mase compacte pe care lichidul o străbate foarte greu). Se adaugă apa sau vehicolul prescris și se acoperă cu capacul. Dizolvantul străbate coloana de zahăr, îl dizolvă iar lichidul obținut este readus în percolator și se reglează viteza de curgere astfel încât să se obțină o soluție suficient de concentrată în zahăr.

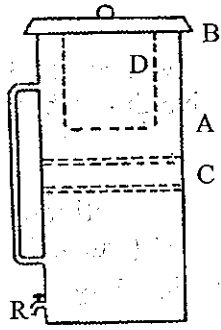


Fig. 38. – *Zaharolizorul Klein-Dethan* (după Ionescu Stoian – 1974).

Această metodă permite obținerea unor cantități însemnate de sirop și este oficializată de unele farmacopei – USP de exemplu.

În *industrie* se folosesc *zaharolizoarele* (fig. 38).

Corpul acestui zaharolizor este un vas cilindric de cupru cositorit prevăzut cu capac (B). La jumătatea înălțimii vasului se găsesc două diafragme perforate (C) așezate la mică distanță una de alta, între care se așează materialul filtrant (pastă de hârtie de filtru, vată între două straturi de tifon, țesătură de flanelă). Aceste diafragme sunt demontabile.

În partea superioară se introduce un alt cilindru (D) cu diametrul mai mic decât primul și care are pereții perforați cu orificii foarte mici. În aceste cilindru se introduce zahărul mărunțit corespunzător; peste zahăr se adaugă solventul. Lichidul saturat cu zahăr coboară în partea inferioară după ce a străbătut materialul filtrant.

Dispozitivul este prevăzut în partea inferioară cu un robinet (R) pentru colectarea siropului și cu un tub de nivel (N) prevăzut cu o bilă

2. Cărbunele activ – în concentrație de 2–5‰ se amestecă cu siropul fierbinte și se filtrează printr-un material filtrant. Odată cu clarificarea se realizează și filtrarea siropului. Puterea de decolorare crește odată cu temperatura. Această metodă nu se poate aplica la siropurile medicamentoase deoarece reține principiile active cu molecule mari (alcaloizi, glicozide). Se folosește pentru siropul simplu.

3. Caolinul (silicatul de aluminiu hidratat) este un produs anorganic, utilizat în concentrație de 2‰ pentru clarificarea mai ales a siropurilor care conțin mucilagii.

4. Talcul, în proporție de 10‰ realizează o bună clarificare a siropului dar îngreunează operația de filtrare, datorită fineții pulberii.

5. Carbonatul bazic de magneziu, oxidul de magneziu – dau rezultate bune în operațiile de clarificare dar conferă siropului un pH alcalin (pH = 10). Se folosesc la clarificarea siropului de balsam de Tolu deoarece ajută la solubilizarea parțială a unor compuși aromatici sub formă de săruri de magneziu.

6. Albumina – se coagulează în soluție la încălzire, antrenând în spumă particulele în suspensie. Se folosește în două moduri: a) albușul de ou se dizolvă în puțină apă rece și se adaugă siropului rece, apoi se încălzește la fierbere; b) se adaugă albușul de ou peste siropul fierbinte. Dezavantajul metodei constă în faptul că, coagularea are loc instantaneu și nu se reține toate impuritățile, o parte rămânând în suspensie. Albumina conferă siropului o reacție alcalină apoi siropul devine acid datorită transformărilor pe care le suferă albumina rămasă în sirop. Datorită proceselor chimice care au loc albumina nu se folosește pentru siropuri cu tanin, alcool.

B. **Prepararea siropurilor prin amestecarea siropului simplu cu diferite lichide**

Se folosește pentru majoritatea siropurilor. Nu necesită tehnici deosebite. Se dizolvă substanța activă la rece sau la cald în apă sau alcool și se amestecă cu siropul simplu. În unele cazuri substanța activă se obține printr-o reacție chimică între componente.

2.4. Caractere și control. Conservare

În F.R. X siropurile sunt descrise ca lichide limpezi sau slab opalescente, cu mirosul, gustul și culoarea caracteristice componentelor pe care le conțin.

Unele siropuri sunt slab opalescente: siropul de coji de portocale, de primula, siropurile care conțin emulsii.

În ce privește culoarea, există siropuri incolore (siropul de codeină), gălbui (siropul de alteea), verzui (Belladona), galben portocaliu (coji de portocale), roșii (de zmeură).

Pentru a determina gradul de concentrație a siropurilor preparate la cald și pentru a se ajunge la concentrația cerută se pot folosi mai multe metode:

– cu termometrul: siropul fierbe la 105°C (64% zahăr). Dacă siropul fierbe la o temperatură mai ridicată se adaugă apă fierbinte și se urmărește temperatura de fierbere;

– prin cântărire: 1 litru sirop simplu fierbinte = 1260 g, iar rece = 1314 g;

– determinarea densității cu densimetrul, cu balanța Mohr-Westphal, cu picnometrul;

– se pot folosi areometre Baumé (Bé) care sunt gradate convențional. Siropurile trebuie să aibă 35°Bé:

$$E = 0{,}035 \times S \times D$$

unde: E = cantitatea de apă necesară;
0,035 = constantă;
S = greutatea siropului;
D = numărul de grade Bé peste 35;

– zaharimetrele sunt areometre cu scala gradată astfel încât se citește direct concentrația în zahăr. Zaharimetrul trebuie să plutească tot timpul în sirop, operația se oprește la momentul oportun.

III. **Filtrarea, clarificarea și decolorarea siropurilor**

În F.R. X se specifică faptul că, dacă este cazul, siropul se va filtra imediat în recipiente uscate.

Filtrarea se realizează la cald, pentru a avea un randament mai ridicat. Ca element filtrant se poate folosi vata între două straturi de tifon sau hârtia de filtru.

Clarificarea înseamnă limpezirea unui lichid care conține particule străine în stare de suspensie.

Siropul obținut dintr-un zahăr corespunzător nu necesită clarificare. Dacă zahărul nu este prea bine rafinat siropul rezultat va fi opalescent, neclar, datorită unor substanțe balast provenite de la soluțiile extractive folosite ca vehicol.

Pentru clarificarea siropurilor se pot folosi:

1. Hârtia de filtru sub formă de pastă. Se vor folosi 1–5 g de hârtie de filtru la 1 kg de sirop. Hârtia de filtru se transformă în pastă prin triturare în mojar cu apă caldă, se stoarce și se introduce în siropul fierbinte, se fierbe 1 minut și se strecoară prin pânză. Fibrele de celuloză împreună cu țesătura formează materialul filtrant care reține impuritățile. Avantajele acestei metode de clarificare sunt că nu introduce elemente străine și totodată se obțin siropuri clare. Inconvenientul principal este că se poate aplica numai la cald.

Conservarea siropurilor: în recipiente cu capacitate de cel mult 1.000 ml, bine închise, complet umplute, la 8–15°C.

La siropurile cu o concentrație în zahăr mai mică decât aceea prevăzută la siropul simplu, se adaugă 1,5‰ amestec de p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de n-propil, în proporție de 9:1 sau alți conservanți antimicrobieni potriviți. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze conservantul antimicrobian adăugat.

3. Limonade. Limonada

3.1. Generalități

DEFINIȚIE

Limonadele sunt soluții apoase obținute prin dizolvarea de diferiți acizi minerali organici sau săruri în apă, edulcorate și aromatizate, destinate administrării interne cu rol laxativ, purgativ, antiemetic sau ca băuturi răcoritoare, în stări febrile și în intoxicații cu substanțe chimice.

3.2. Formularea limonadelor

Materii prime:

– acizi minerali: clorhidric, fosforic;

– acizi organici: citric, tartric, lactic, ascorbic, glutaric;

– săruri: citrați (de sodiu, de magneziu), glutamați, tartrați (tartrat de sodiu, bitartrat de potasiu);

– edulcoranți: sirop simplu, sirop de lămâie, siropuri de fructe;

– solvent: apă distilată (apa comună poate să dea cu componentele – compuși insolubili).

Acizii se utilizează în concentrația de 2–10 g la 1.000 g soluție.

Limonadele gazoase conțin dioxid de carbon introdus sub presiune în soluție sau rezultat în urma reacției dintre componente: bicarbonat de sodiu și un acid.

3.3. Prepararea limonadelor

Limonadele se prepară prin dizolvarea sau amestecarea substanțelor cu apa distilată.

În funcție de compoziție și metoda de preparare, limonadele gazoase pot conține proporții diferite de dioxid de carbon:

– prin dizolvarea $NaHCO_3$ în apă și adăugarea unui acid organic, rezultă CO_2, care se degajează treptat, și o parte se poate pierde;

Densitatea siropurilor este apropiată ca valoare, în intervalul 1,027–1,320.

F.R. X prevede determinarea:
- densității relative;
- indicelui de refracție;
- masei totale pe recipient;
- dozarea.

Alterarea siropurilor

Siropurile au o conservare bună datorită conținutului ridicat în zahăr. Prepararea la cald a siropurilor asigură de asemenea o conservare bună datorită faptului că în timpul fierberii are loc o clarificare și o sterilizare.

Concentrația de 64% este foarte importantă deoarece în soluții concentrate microorganismele nu se pot dezvolta, soluția fiind puternic hipertonică față de protoplasma microorganismelor. Totuși și aceste siropuri pot suferi modificări dacă sunt păstrate în condiții neprielnice.

În siropurile prea concentrate zahărul recristalizează. Acest fapt are loc mai ales la o temperatură mai scăzută.

Când siropul este prea diluat, zaharoza reprezentând un mediu nutritiv favorabil dezvoltării microorganismelor, apar fermentații, mucegăiri. Din acest motiv este important ca filtrarea siropului să se realizeze în flacoane perfect uscate (urmele de apă diluează siropul). Flaconul cu siropul fierbinte se va agita până la răcire. Vaporii formați se condensează pe pereții flaconului și formează la suprafața siropului un strat mai diluat.

Invertirea zaharozei, adică transformarea zaharozei în glucoză și fructoză în urma hidrolizei nu poate fi evitată. Viteza de hidrolizare este mult mai mare la cald, la siropurile acide, de asemenea lumina are un rol favorizant.

Soluția de zahăr invertit fermentează mai ușor, siropurile sunt mai colorate datorită fructozei care se caramelizează ușor, iar glucoza care apare prezintă tendințe de cristalizare.

Reacția de hidrolizare este influențată de două enzime: glucozidaza (maltaza) care acționează în mediu neutru și zaharoza (invertaza) care acționează la pH = 4,7.

Chiar și în siropurile preparate la rece această reacție de hidrolizare are loc: după 10 săptămâni 2‰ din zahăr va fi invertit. În siropurile preparate la cald, după 10 săptămâni 4,16‰ din zahăr va fi invertit.

Invertirea poate determina fermentație acetică, alcoolică, butirică, lactică.

Măsuri care se pot lua pentru o conservare bună a siropurilor, pentru ca invertirea să nu aibă loc: siropul nu se va fierbe, iar filtrarea se va face în sticle sterilizate, perfect uscate.

– etanşeitatea perfectă faţă de agenţii externi;
– repartizarea cu maşini industriale, cu randament mare de umplere.

DEZAVANTAJE

Dezavantaje ale fiolelor buvabile:
– preţul mai mare decât al fiolelor multidoză;
– deschiderea cu riscul unei răniri uşoare şi producerea de fragmente de sticlă.

Pentru o deschidere mai uşoară se folosesc fiole „auto-casabile":
– sticla fiolei este crestată uşor pe un diamant sau pe un disc abraziv;
– sticla este emailată într-un punct;
– sticla este tensionată prin răcire controlată într-o parte a fiolei, zona respectivă fiind marcată cu un colorant.

MODUL DE UTILIZARE A FIOLEI BUVABILE, CU DOUĂ CAPILARE, AUTO-CASABILE

Fiola se aduce în poziţie oblică deasupra unui pahar cu apă sau lichid îndulcit; se apasă uşor şi se rupe capilarul superior; fiola se întoarce invers şi se rupe şi al doilea capilar, când soluţia curge foarte uşor în pahar.

5. Ape aromatice. Aquae aromaticae (F.R. IX)

5.1. Generalităţi

DEFINIŢIE

Apele aromatice sunt soluţii apoase de uleiuri volatile destinate a fi utilizate ca atare sau ca vehicole la prepararea unor medicamente de uz intern (F.R. IX).

Apele aromatice se folosesc mai rar ca atare, ele se foloseau ca vehicole pentru prepararea în farmacie a formulelor magistrale. În prezent, apele aromatice se folosesc pentru aromatizarea medicamentelor industriale, dar prin componentele pe care le conţin pot avea şi acţiune terapeutică. De asemenea, pot fi utilizate şi în preparate de uz extern, în special în ape de gură, loţiuni şi creme pentru îngrijirea tenului.

ISTORIC

În trecut apele aromatice au avut însemnătate mare, fiind considerate ca medicamente cu acţiune terapeutică preţioasă. Ele se cunoşteau deja din antichitate. Procedeul de antrenare a materiilor volatile din plante, prin distilare cu vapori de apă la presiune atmosferică, este foarte vechi.

– se prepară separat soluția alcalină și cea acidă și se amestecă, în momentul utilizării; se obțin soluții mai concentrate în CO_2;

– introducerea substanțelor solide ($NaHCO_3$ și acidul organic) în recipient, peste ele se adaugă siropul și în final apa distilată, se închide flaconul imediat; sticla trebuie să fie cu pereții mai groși și rezistenți, deoarece se dezvoltă o presiune de 2–3 atmosfere, care poate produce explozie.

Limonadele negazoase se filtrează; la cele gazoase filtrarea soluțiilor apoase se face înainte de neutralizare.

Se condiționează în recipiente de sticlă cu pereți groși, rezistenți.

Se prepară la nevoie.

Se păstrează timp scurt, 1–2 zile, la rece, deoarece constituie medii prielnice dezvoltării microorganismelor. Prezența zahărului în sirop favorizează fermentarea, soluțiile se tulbură și apar depozite floconoase.

F.R. X prevede două limonade oficinale în cadrul soluțiilor:

– soluția efervescentă (limonada gazoasă, soluția Rivière);

– soluția de citrat de magneziu (limonada purgativă, limonade Rogé).

4. Soluții buvabile

DEFINIȚIE

Sunt forme farmaceutice lichide și limpezi, obținute prin dizolvarea uneia sau mai multor substanțe medicamentoase într-un solvant sau amestec de solvenți și destinate administrării orale. Se utilizează aceeași solvenți ca și pentru soluțiile orale. Se prepară în farmacie și industrie și prezintă o condiționare primară specifică.

CONDIȚIONARE:

– flacoane de sticlă, cu accesorii de măsurare: dop picător din sticlă și garnitură de cauciuc;

– flacoane de sticlă cu dop picător, cu racord din plastomer rigid;

– seringă dozatoare alături de flacon, în ambalaj;

– flacon multidoze din sticlă sau plastomer, presurizat, cu valvă dozatoare;

– fiole de sticlă cu soluție.

Pentru fiole buvabile sunt utilizate toate tipurile de fiole, dar cea mai preferată este fiola cu două capilare, care permite evacuarea mai ușoară a lichidului.

AVANTAJE

Avantaje ale fiolelor buvabile:

– contactul conținutului cu un singur material de condiționare, inert – sticla;

5.3. Preparare

Apele aromatice se pot prepara prin:

1. Distilarea şi, în special, antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor volatile din plante (F.R. IX).

2. Diluarea apelor aromatice hidroalcoolice concentrate preparate de industrie.

3. Dizolvarea uleiurilor volatile în apă:

a) dizolvare directă;

b) dispersarea uleiului cu talc (F.R. IX);

c) dispersare prin intermediul agenţilor tensioactivi.

4. Dizolvarea uleiurilor volatile în alcool şi diluarea cu apă a acestor soluţii alcoolice (F.R. VII).

Dintre aceste metode de preparare, **F.R. IX** admite folosirea numai a două metode: antrenarea cu vapori de apă a produselor vegetale care conţin uleiuri volatile şi dispersarea uleiului volatil în apă prin intermediul talcului. Nu se admite prepararea apelor aromatice din soluţii alcoolice de uleiuri volatile sau prin solubilizarea acestora cu polisorbat 80.

1. Distilarea şi antrenarea cu vapori de apă

Cea mai veche metodă de preparare a apelor aromatice a fost fierberea produsului vegetal cu apă – **distilarea directă pe flacără** – şi condensarea vaporilor de apă încărcaţi cu principii volatile. Această metodă însă nu dă rezultate satisfăcătoare deoarece produsul vegetal, venind în contact cu peretele cazanului puternic încălzit, se descompune şi chiar se arde. Procesul distilării este discontinuu, mărindu-se în felul acesta consumurile specifice (energia) (fig. 39).

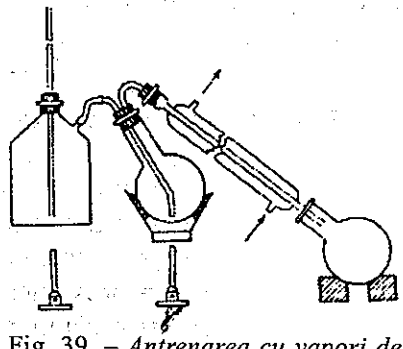


Fig. 39. – *Antrenarea cu vapori de apă* (după Ionescu Stoian – 1974).

Distilarea principiilor volatile cu vapori de apă, şi anume **antrenarea cu vapori de apă în acelaşi cazan** este o metodă mai perfecţionată, utilizată mai ales în industrie. În cadrul acestui procedeu, produsul vegetal este adus într-un coş din sită metalică, închis sau nu în prealabil în pânză de sac, ca să nu vină în contact cu apa aflată în partea inferioară a cazanului. Vaporii de apă formaţi pătrund în produsul vegetal, antrenând, în acelaşi timp, uleiul volatil. Se înlătură astfel o serie de dezavantaje ale primului procedeu (fig. 40).

Antrenarea cu vapori de apă se bazează pe distilarea a 2 lichide care sunt nemiscibile sau foarte puţin solubile unul în altul (apă şi ulei volatil). La o temperatură dată fiecare din cele 2 lichide, cu punctele de

Elemente se găseau în China antică, ceea ce ne face să considerăm că uleiurile volatile veneau din această țară. De la chinezi, ele au fost preluate de arabi. Savantul arab Geber (sec. IX) a dat indicații asupra distilării, cât și asupra proprietăților apelor aromatice. În decursul secolelor, această tehnică s-a răspândit progresiv spre vest și s-a perfecționat. Apele distilate aromatice, folosite întâi de arabi, au fost introduse în Europa în secolul al XII-lea de medicul Villanova (1235–1312). Mai târziu, în secolul al XIV-lea, au apărut uleiurile volatile, obținute prin distilare, extracție sau procedee mecanice (stoarcere, radere, presare). Dezvoltarea industrială s-a efectuat în Europa, la Grasse, unde s-au ameliorat metoda și aparatura, efectuându-se distilarea sub presiune, ceea ce a condus la randamente mai bune.

F.R. I. (1862) prevede un număr mare de ape aromatice, dar abia în ediția a IV-a este înscrisă monografia de generalități Aquae aromaticae sau Hydrolata, în care sunt incluse și soluțiile din substanțele volatile, pe lângă cele obișnuite din plante. Delimitarea netă este realizată în F.R. VI care înscrie monografia Aquae destillatae. În F.R. IX există o singură monografie pentru ape aromatice, cu indicații generale, iar în F.R. X acestea nu mai figurează.

5.2. **Formularea apelor aromatice**

MATERII PRIME

Obținerea apelor aromatice și a uleiurilor volatile necesită materii prime, **produse vegetale,** de calitate. Uleiurile volatile sunt răspândite în cele mai variate organe ale plantei, dar mai frecvent se găsesc localizate în flori și frunze. Compoziția chimică a uleiurilor volatile este foarte variată, iar componenții principali pot face parte dintr-o serie alifatică, aromatică sau terpenică.

Materialul vegetal care este supus hidrodistilării nu este întotdeauna prelucrat imediat după recoltare. În general, plantele proaspete conduc la obținerea unor soluții cu miros mai plăcut și cu o acțiune terapeutică mai mare; fac excepție scorțișoara, florile de tei și florile de levănțică, care se utilizează uscate. În cazul utilizării plantelor uscate, uneori se obține un ulei volatil de calitate inferioară, ca urmare a unor modificări morfologice și chimice, datorită acțiunii aerului, încălzirii, din cauza tasării în grămezi, eventual a alterării.

Vehicolul utilizat pentru dizolvarea extractivă și distilare este apa distilată. Raportul produs vegetal-solvent variază între limitele 1:1 până la 1:5. Această proporție este dependentă de cantitatea de ulei volatil conținut de plantă și de gradul de solubilitate al acestuia. Excesul de ulei nedizolvat se separă de soluția apoasă saturată.

Tehnica antrenării cu vapori de apă este următoarea: produsele vegetale de bună calitate se mărunțesc pentru ca vaporii de apă să poată extrage mai ușor principiile volatile, apoi se macerează 24 de ore cu 2–4 părți de apă rece sau amestec apă-alcool, apoi se supun antrenării cu vapori de apă.

Și această metodă prezintă câteva dezavantaje. Vaporii de apă se pot condensa pe plantă și astfel extrag și alte componente, care scad calitatea uleiului volatil, apoi apa trebuie completată din când în când, iar procesul de hidrodistilare este, de asemenea, discontinuu, ca și în primul procedeu, ca urmare a înlocuirii șarjelor de materie primă după ce au fost epuizate.

Antrenarea cu vapori de apă ce provin de la un generator separat este o metodă care prezintă avantaje, în sensul că un singur generator de vapori poate alimenta o baterie de distilatoare. Acest generator poate fi plasat și în altă clădire.

Prin acest procedeu, distilatoarele nu mai au sursa de căldură alături și se înlătură astfel pericolul de incendiu; în celelalte 2 sisteme, unele degajări necontrolate de ulei volatil pot conduce de multe ori la explozii și incendii. Un alt avantaj pe care îl prezintă acest procedeu este acela că extracția nu se mai întrerupe pentru completare cu apă, iar produsul vegetal epuizat dintr-un cazan de distilare este înlocuit fără ca celelalte distilatoare, alimentate de la același generator de vapori să-și întrerupă funcționarea.

Pentru prepararea cantităților mici de soluții de uleiuri volatile se utilizează un distilator de sticlă compus dintr-un balon sau un cazan generator de vapori, vas cu produsul vegetal, refrigerent și vas de colectare a distilatului.

În toate procedeele de hidrodistilare, la începutul operației de antrenare, când produsul vegetal este bogat în uleiuri volatile, producerea de vapori trebuie să fie moderată, răcirea refrigerentului puternică și condensarea rapidă, pentru a se evita pierderile. Primele porțiuni de distilat conțin cantitatea cea mai mare de principii volatile cu caracter hidrofil (aldehide, alcooli, acizi etc.) și au o aromă plăcută. Următoarele porțiuni sunt mai opalescente și au o aromă mai puțin plăcută, deoarece conțin hidrocarburi terpenice, mai greu solubile în apă. Sfârșitul hidrodistilării este marcat de lipsa de miros a distilatului, dar și prin reacțiile de identificare care, de altfel, se efectuează pe tot parcursul operației. Distilatul colectat se amestecă bine, prin agitare, pentru a se realiza o soluție saturată, iar excesul de ulei volatil se adună la suprafață în vasul florentin, și se separă.

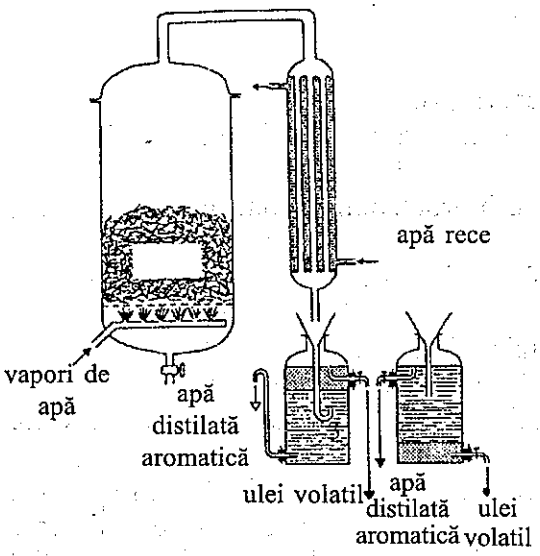


Fig. 40. – *Aparat industrial pentru obținerea apelor aromatice și a uleiurilor volatile* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

fierbere diferite, degajă vapori, prezentând presiuni de vapori anumite. Vaporii sunt miscibili în orice proporție și presiunea de vapori totală a amestecului eterogen va fi egală cu suma presiunilor parțiale (Legea lui DALTON):

$$P = P_a + P_u$$

unde: P_a = presiunea parțială a apei.

P_u = presiunea parțială a uleiului volatil.

Ca rezultat, presiunea amestecului de vapori va atinge presiunea atmosferică la o temperatură inferioară temperaturii de fierbere a apei și amestecul eterogen va începe să fiarbă. La această temperatură, ambele componente degajă vapori și în tot timpul fierberii temperatura rămâne constantă, până în momentul în care unul din componente nu se mai află în amestec. Temperatura fierberii amestecurilor binare este mai scăzută decât temperatura de fierbere a componentelor separate.

Calcularea cantităților componentelor în amestec, în distilat, se efectuează după formula:

$$R = \frac{m_a}{m_u} = \frac{M_{ra} \cdot P_a}{M_{ru} \cdot P_u}$$

în care: R = raport de antrenare.
M_a = masa vaporilor de apă.
m_u = masa vaporilor de ulei volatil.
M_{ra} = masa moleculară relativă a apei.
M_{ru} = masa moleculară relativă a uleiului volatil.
P_a = presiunea parțială a apei.
P_u = presiunea parțială a uleiului.

Prin antrenarea a 2 lichide nemiscibile și care nu reacționează chimic între ele se constată că masele amestecului vaporilor sunt proporționale cu produsul presiunilor parțiale și masele moleculare relative.

Concentrația uleiului volatil în amestecul obținut prin antrenare cu vapori de apă (C_x) se poate calcula și după ecuația:

$$C_x = \frac{P_u \cdot M_{ru} \cdot 100}{(M_{ru} \cdot P_u) + (P_a \cdot M_{ra})}$$

4. **Dizolvarea uleiurilor volatile în alcool şi diluarea cu apă a acestor soluţii alcoolice.**

Se face preparând o soluţie din 1 g ulei volatil şi alcool concentrat în cantitatea necesară pentru a se obţine 100 ml. Pentru a se obţine o apă aromatică se amestecă 3 ml din această soluţie cu 97 ml apă proaspăt fiartă şi răcită la 40–50°C. Adăugarea apei se face în porţiuni mici, agitând, apoi se filtrează (F.R. VII).

Într-o astfel de soluţie se dizolvă toate componentele uleiului volatil, inclusiv hidrocarburile terpenice, aşa că soluţia posedă miros şi gust deosebit, dar nu este destul de clară. Alcoolul din aceste preparate se oxidează destul de uşor în acid acetic, modificând aroma preparatelor.

5.4. Caractere şi control. Conservare

Apele aromatice sunt soluţii limpezi sau slab opalescente, cu mirosul şi gustul specific uleiului volatil, cu reacţie neutră sau slab acidă datorită acizilor organici din plante, solubili în apă. Au densitate apropiată de cea a apei.

Apele aromatice obţinute prin antrenare cu vapori de apă se deosebesc de cele obţinute prin dizolvarea uleiului volatil. Primele conţin un procent mai mare de principii aromatice, au miros şi gust mai plăcut, în schimb sunt mai puţin stabile şi mai puţin conservabile.

Cu ajutorul unei reacţii de diferenţiere se poate deduce proveniența apelor aromatice. Cele obţinute prin dizolvarea directă a uleiului volatil în apă, la agitare cu ulei vegetal cedează acestuia esenţa, pierzând mirosul, pe când cele obţinute prin antrenare cu vapori de apă o cedează numai parţial, păstrând mirosul.

F.R. XI prevede cercetarea prezenţei clorurilor şi determinarea fierului, metalelor grele, alcoolului şi a substanţelor tensioactive.

Determinarea cantitativă a uleiului volatil se face prin extracţie şi cântărire, conform metodei generale înscrisă în F.R. IX. Apele aromatice trebuie să conţină, în general, 0,03% ulei volatil.

Alterări şi conservare

Sunt preparate uşor alterabile chimic şi biologic, motiv pentru care F.R. XI prevede ca prepararea lor să se facă în cantităţi necesare pentru cel mult 6 luni.

Factorii **fizico-chimici** care pot altera apele aromatice sunt: căldura, lumina şi aerul. Componentele volatile şi aromatice se volatilizează în parte sub acţiunea căldurii, iar oxigenul şi lumina oxidează principii active. Astfel:

– aldehida benzoică şi cinamină din apa de migdale amare se oxidează la acizii respectivi, iar pH-ul soluţiei devine uşor acid;

2. **Diluarea apelor aromatice hidroalcoolice concentrate preparate de industrie.**

Industria furnizează soluții concentrate de uleiuri volatile duplex, triplex,... decemplex, adică soluții care la amestecarea cu 2, 3 sau 10 părți de apă produc soluții aromatice utilizate la prepararea medicamentelor.

3. **Dizolvarea uleiurilor volatile în apă.**

a) Prepararea apelor aromatice prin **dizolvarea directă** a uleiului volatil se poate realiza prin agitarea uleiului volatil cu apa, în cazul în care cantitatea de ulei volatil este mai mică decât coeficientul de solubilitate al acestuia în apă.

b) **Dispersarea uleiului volatil în apă prin intermediul talcului** se realizează după următoarea formulă prevăzută de F.R. IX:

Aetheroleum	1,00 g
Talcum	10,00 g
Solutio conservans q.s. ad	1000,00 g

Uleiul volatil se triturează cu talcul şi cu soluția conservantă încălzită la 35–40°C adăugată treptat. Talcul dispersează uleiul volatil în particule foarte fine, mărindu-i suprafața de contact şi uşurând dizolvarea acestuia în apă. În acelaşi timp are rol de a clarifica soluția. Cantitatea de ulei volatil care se poate dizolva este de 0,3–0,4 g la litru, deci în urma aplicării acestei metode se ajunge la o pierdere de 60–70% prin absorbție. Apa reține acei compuşi care au caracter hidrofil, fără a dizolva hidrocarburile terpenice greu solubile în apă. Astfel se realizează o dizolvare selectivă.

Soluția de ulei volatil nu este întotdeauna limpede din cauza particulelor foarte fine de talc, precum şi din cauza picăturilor foarte fine de ulei, dispersate sub formă de pseudoemulsie.

c) **Dispersarea uleiurilor volatile prin intermediul agenților tensioactivi neionici** permite obținerea unor pseudosoluții concentrate, care apoi se diluează cu apă în momentul utilizării. Aroma apelor aromatice obținute este mai puternică, se realizează o economie de ulei volatil, se obțin soluții bine dozate şi conservabile, fiind miscibile cu apa în orice proporție, însă gustul preparatelor este mai puțin agreabil, fapt pentru care F.R. IX exclude această metodă.

Din aceste soluții numite *Diluendum* (Diluendum Foeniculi, Diluendum Menthae) se prepară apele aromatice respective, folosind 1 parte diluendum şi 9 părți apă proaspăt fiartă şi răcită.

Exemplu (F. Hung. VI):

Aetheroleum	2,00 g
Tween 20	20,00 g
Alcoholum	200,00 g
Aqua dest.	778,00 g

Se indică substanțe ca: albastru de metilen 1–3%, colargol 2%, fenosept, tiomersal, acid lactic, substanțe tensioactive, lactat de aluminiu, clorură de zinc, nistatină, iodoform singuri sau asociați cu antiinflamatoare sau anestezice locale.

Ca vehicule se utilizează: glicerol, propilenglicol, polietilenglicoli lichizi, mucilagii de alcool polivinilic, metilceluloză, pectine 1–3% pentru a obține o vâscozitate convenabilă la aplicare și o staționare un timp mai îndelungat la nivelul mucoaselor bucofaringiene.

Gargarismele sunt preparate farmaceutice lichide destinate tratamentului afecțiunilor și spălării cavității bucale și laringelui, prin barbotarea cu aer, evitând înghițirea soluției.

Au de asemenea numai acțiune locală: dezinfectantă, mecanică, de spălare și detașare a membranelor și depozitelor, cât și de umectare a mucoasei bucofaringiene prin provocarea unei hipersalivații.

Se utilizează soluții cu: apă oxigenată, borax, peroxid de sodiu, salol, infuzie de mușețel, iodofori, permanganat de potasiu, clorhidrat, formaldehidă, cloramine, clorat de potasiu.

Soluțiile pentru regiunea gingivo-dentară sunt numite și soluții stomatologice, preparate lichide sub formă de soluții alcoolice, apoase, glicerolate, destinate tratamentului unor afecțiuni gingivale, prin aplicarea pe regiunea gingivo-dentară sau pentru introducerea în cavitatea (alveola) dentară.

În cavitatea dentară se introduc soluții alcoolice sau hidroalcoolice, care calmează durerea sau sunt antiseptice, pentru tratamentul infecțiilor canalelor radiculare. Se utilizează substanțe ca: mentol, fenol, camfor, cocaină, creozot, xilină, lidocaină, ulei volatil de cuișoare, eugenol, clofenol, salicilat de fenil.

Soluții dentifrice sunt preparate lichide utilizate pentru curățirea dinților cu ajutorul periei de dinți. Denumirea provine de la fr. *dentifrice* – substanță pentru spălat dinții.

Soluțiile dentifrice sunt înlocuite cu pulberile pentru dinți și mai ales cu pastele de dinți.

6.2. Picături pentru nas. Rhinoguttae (F.R. X)

6.2.1. *Generalități*

DEFINIȚIE

Medicamentele rinofaringiene (rinologice, endonazale sau erine) sunt forme farmaceutice lichide – soluții apoase, uleioase, emulsii, suspensii, aerosoli, semisolide – unguente sisteme bioadezive sau solide –

– apa de flori de portocal se colorează în galben datorită oxidării antranilatului de metil şi pot avea loc reacţii de saponificare a acetatului de linalil şi de geranil.

Alterările de ordin **biologic,** datorate invadării preparatului cu microorganisme, pot provoca modificări ale mirosului, gustului, pH-ului, apariţia unor depozite mucilaginoase, flocoane, filamente, precipitate sau colorații. Microorganismele frecvent întâlnite în apele aromatice sunt: bacterii cromogene (Micrococus aurantiacus, M. luteus), alge (Protococus fluvialis), ciuperci (Penicillium glaucum, Cladosporium, Microspora, Mucor).

F.R. IX menţionează „apele aromatice care prezintă flocoane, mucegaiuri, miros modificat sau care şi-au pierdut aroma nu se mai folosesc".

Conservarea apelor aromatice se face în locuri răcoroase, ferite de lumină, în flacoane de sticlă complet umplute şi bine închise. Unele farmacopei admit adăugarea de conservanţi (Nipagin 0,05%) în scopul conservării lor.

6. Soluţii administrate pe mucoase

6.1. Soluţii bucofaringiene

Cele mai multe preparate farmaceutice bucofaringiene sunt formulate ca soluţii (ape de gură, gargarisme, colutorii), paste de dinţi, aerosoli, gume de mestecat şi comprimate de supt sau mestecat. În funcţie de starea mucoasei bucofaringiene şi de efectul terapeutic urmărit sau de scopul profilatic igieno-cosmetic, se selectează substanţele auxiliare, forma farmaceutică adecvată, tehnologia de fabricaţie şi condiţionarea.

Apele de gură, numite şi spălături bucale sunt soluţii apoase, alcoolice sau hidroalcoolice, destinate curăţirii cavităţii bucale, sub formă diluată „ex tempore". Au efect antiseptic, deodorant, antiinflamator, astringent sau anestezic local.

Pentru apele de gură se utilizează substanţele medicamentoase cu acţiune locală (antibacteriene, antiinflamatoare, astringente sau anestezice locale ca: salol, acid boric, acid benzoic, formol, acid salicilic, timol, eucaliptol, terpineol, săruri de amoniu cuaternar), substanţe tensioactive, în solvenţi ca: apă, alcool de diferite concentraţii, 50–80% v/v, cu sau fără adaos de glicerol, soluţii izotonice de clorură de sodiu sau hipertonice 2%.

Colutoriile denumite pensulaţii sau badijonaje sunt forme farmaceutice lichide mai mult sau mai puţin vâscoase, destinate a fi aplicate pe mucoasele cavităţii bucale, gingii, faringe, limbă, pentru a exercita o acţiune locală.

ISTORIC

Pe cale nazală se administrează din timpuri străvechi, remedii sau medicamente pentru a alina sau vindeca afecțiunile nasului. Primele forme farmaceutice utilizate de oamenii primitivi pentru tratarea afecțiunilor nazale au fost inhalațiile și fumigațiile, fapt dovedit de papirusurile medicale ale vechilor egipteni și mesopotami. În antichitate la greci și romani au fost utilizate formele solide, vechile supozitoare nazale numite „rinocornuri" pe bază de grăsimi animale, ceară și extracte din plante. Mai târziu au fost preparate soluțiile apoase și uleioase.

În anul 1922 WOODYATT a publicat una din primele lucrări științifice despre utilizarea căii nazale.

CLASIFICARE

După ***modul de formulare:***

– *magistrale;*
– *oficinale;*
– *industriale.*

După ***natura solventului:***

– *apoase;*
– *vâscoase;*
– *uleioase.*

După ***gradul de dispersie:***

– *soluții;*
– *emulsii;*
– *suspensii.*

După ***modul de condiționare:***

– *multidoze;*
– *unidoze.*

După ***modul de administrare:***

– *instilații (picături);*
– *spălături;*
– *pansamente, tampoane umede sau uscate;*
– *pulverizații;*
– *inhalații;*
– *soluții chirurgicale sterile.*

După ***durata efectului terapeutic:***

– *imediat* – soluțiile apoase;
– *prelungit* – soluțiile uleioase, emulsii, suspensii.

sisteme pulverulente, microsfere, sisteme membranoase sau rezervoare destinate a fi instilate, pulverizate sau aplicate pe mucoasa nazală pentru tratamentul afecțiunilor nasofaringiene.

Denumirea uzuală de erine provine de la cuvintele greceşti *„en"* = în şi *„rhinos"* = nas.

Calea mucoasei nazale oferă pe lângă acțiunea locală şi o acțiune generală datorită trecerii în circulația sanguină şi absorbției substanței medicamentoase din formele cu cedare lentă, prelungită prin fosele nazale.

Picăturile de nas, erine, instilații nazale, RHINOGUTTAE sunt preparate farmaceutice lichide sub formă de soluții, emulsii sau suspensii destinate administrării pe mucoasa nazală (F.R. X).

Soluțiile pentru spălături nazale sunt preparate farmaceutice lichide diluate, izotonice cu pH = 7–8 cu acțiune antiseptică; se condiționează în recipiente de 50 ml.

AVANTAJE

– permit o administrare uşoară şi rapidă sub formă de picături;

– se pretează la o fabricare şi condiționare automată cu un randament mare cu diferite sisteme dozatoare şi picătoare şi o ambalare variată;

– au acțiune rapidă, cu toate că suprafața de absorbție este relativ mică față de cea a mucoasei gastro-intestinale;

– cantitatea de substanță medicamentoasă, durata absorbției şi profilul rezultat în plasmă sunt comparabile cu o injecție i.v.; absorbția este rapidă, timpul de apariție a efectului terapeutic şi doza de administrare sunt reduse;

– îmbunătățire a biodisponibilității;

– permit prelungirea timpului de contact la nivelul nucoasei nazale prin utilizarea de forme cu eliberare modificată;

– formele farmaceutice pot fi administrate uşor, chiar de către bolnav, repartizând doza zilnică după voia sa.

DEZAVANTAJE

– facilitatea de contaminare a soluției apoase cu microorganisme şi fungi în timpul administrării repetate, ceea ce impune adăugarea de conservanți;

– produc efecte secundare nedorite – Ex.: rinite medicamentoase după o utilizare îndelungată; declanşarea strănutului;

– interval scurt de menținere la locul aplicării a formelor lichide;

– picăturile cu vasoconstrictoare, adesea cerute fără prescripție medicală, pot conduce mai ales la copii la incidente grave din cauza acțiunii generale.

FIZIOLOGIA CAVITĂȚII NAZALE

Prima și cea mai importantă funcție privește nasul ca organ al respirației iar a doua ca organ al olfacției. Are rolul de filtrare, încălzire și umectare a aerului.

Mucusul nazal are următoarea compoziție: apă 95–96%, săruri organice 1–2%, mucină 2,5–3% și o scleroproteină sulfurată care se depune pe extremitatea cililor și formează un fluid care reține praful și nu modifică aerul inspirat. El protejează mucoasa de invazia impurităților și bacteriilor în circuitul respirator. Pătrunderea unui corp străin în nas provoacă o alcalinizare a mucusului și ca urmare o activare a cililor vibratili ceea ce favorizează evacuarea corpului străin.

Mișcarea cililor comportă o neîntreruptă reînnoire a stratului de mucus, reînnoire asigurată de activitatea glandelor mucoase din pituitară. Mucusul nazal posedă și proprietăți bacteriostatice datorită prezenței lizozimului. Pereții foselor nazale în afara zonei olfactive și a zonei preturbionare sunt căptușiți cu epiteliul cililor vibratili. Dimensiunile aproximative ale cililor sunt de 7 μm lungime și 1–3 μm diametru.

Fiecare celulă prezintă la capătul ei liber 10–15 cili care sunt în continuă mișcare. Ritmul bătăii ciliare este de 300–500/minut. Mișcarea cililor vibratili imprimă o deplasare continuă a mucusului cu o viteză de circa 0,25–0,75 cm/minut și este îndreptat spre faringe. Integritatea stratului de mucus cu păstrarea calităților sale, precum și integritatea aparatului ciliar sunt esențiale pentru a defini starea de funcționare normală a mucosei.

INFLUENȚA FACTORILOR FIZICI ȘI CHIMICI ASUPRA ACTIVITĂȚII CILIARE

Temperatura optimă de bătaie a cililor la animalele cu sânge cald este situată între 18–33°C. La o temperatură sub 18°C se produce o încetinire a activității cililor, iar dacă temperatura atinge 44°C activitatea cililor este de asemenea oprită.

Umiditatea este absolut indispensabilă pentru mișcarea ciliară, iar uscăciunea duce la distrugerea aparatului muco-ciliar. pH-ul are un rol important în desfășurarea activității ciliare. Acidifierea mucusului duce la o paralizie a mișcării ciliare. În rinitele alergice, epidermice și sinuzite se produce o alcalinizare a pH-ului, infecțiile supurative producând, din contră o acidifiere marcată. La vindecare pH-ul revine la normal.

În egală măsură acționează și factorii chimici asupra activității ciliare. Fiecare substanță are o acțiune particulară asupra activității ciliare.

După *acțiunea terapeutică:*

a) *Locală:*
- antiinflamatoare;
- antiinfecțioasă;
- vasoconstrictoare;
- antihistaminică.

b) *Sistemică:*
- cardiovasculară;
- vaccinuri, hormoni, aminoacizi;
- medicamente ale S.N.

ANATOMIA ŞI FIZIOLOGIA MUCOASEI NAZALE

ANATOMIA CAVITĂȚII NAZALE

Cavitatea nazală reprezintă prima parte a căilor respiratorii superioare care în afara funcției olfactive joacă un rol important în condiționarea aerului înainte de a pătrunde în trahee şi asigură apărarea organismului față de elementele nocive din atmosferă.

Cavitatea nazală îndeplinește funcții specifice datorită structurii sale anatomice, dar mai ales caracteristicilor speciale ale mucoasei care o căptuşeşte. Mucoasa nazală are o suprafață totală de 140–170 cm^2 şi constituie locul de aplicare al picăturilor pentru nas. Pentru asigurarea unei activități terapeutice dorite trebuie să se țină seama de funcțiile anatomo-fiziologice ale acesteia.

Mucoasa nazală cuprinde trei porțiuni distincte:

1. Porțiunea vestibulară care cuprinde partea inferioară a mucoasei nazale pe o rază de 5–6 cm, având caracteristicile histologice ale pielii.
2. Zona de tranziție către mucoasă.
3. Mucoasa de tip respirator, care acoperă o mare parte din fosele nazale, cu excepția zonei olfactive. Această mucoasă este constituită dintr-un epiteliu ciliat şi dintr-un corian de natură conjunctivă, bogat vascularizate şi inervate.

Epiteliul mucoasei nazale cuprinde două tipuri de celule: ciliare şi caliciforme. Celulele ciliate reprezintă 70–80% din celulele superficiale. Cilii sunt caracteristici întregului epiteliu al aparatului respirator superior, acoperind mucoasa în întregime cu excepția zonei olfactive şi preturbionare. Fac parte din celulele cilindrice superioare ale epiteliului. Natura lor variază cu suprafața exterioară liberă a celulei. Fiecare cil este animat de mişcări a căror frecvență este de 8–12/secundă. Ei sunt scăldați de mucusul care îi înglobează şi condiționează libertatea şi eficacitatea mişcării lor. Epiteliul ciliar are o putere remarcabilă de regenerare.

Vasodilatatoare: pilocarpina; papaverina.

Antiinflamatoare: acetat de hidrocortizon; hemisuccinat de hidrocortizon; prednisolon; betametazon; triamcinolon.

Antihistaminice: feniramina; antazolina.

Anestezice locale: procaina; anestezina; lidocaina. Au o utilizare limitată datorită apariției de edeme și alergii.

Mucolitice: ureea (cu rol de fluidifiere a mucusului nazal și ușor antiseptic).

Vitamine: hidrosolubile; liposolubile.

Pentru administrare transnazală (acțiune sistemică)

Cardiovasculare:

– nitroglicerină;
– propranolol.

Parasimpatolitice:

– hioscină;
– atropină;
– cocaină.

SUBSTANȚE AUXILIARE

SOLVENȚI

Selectarea vehicolului se face în funcție de solubilitatea substanței medicamentoase și de efectul terapeutic urmărit.

Solventul utilizat trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

– să corespundă normelor de calitate din farmacopeea română;
– să fie bine tolerați, compatibili, neiritanți, netoxici pentru mucoasa nazală;
– să nu influențeze negativ clearance-ul mucociliar;
– să aibă capacitate mare de dizolvare;
– să asigure stabilitatea substanțelor;
– să nu reacționeze cu substanțele asociate sau cu recipientele;
– să fie miscibili cu mucusul nazal;
– să prezinte o vâscozitate asemănătoare cu cea a mucusului nazal pentru o acțiune prelungită;
– să nu aibă acțiune farmacologică proprie;
– să fie economici.

După F.R. X vehiculele utilizate la prepararea soluțiilor nazale sunt soluțiile apoase izotonice sau uleiul de floarea soarelui neutralizat. F.R. IX mai prevede „pentru cazuri speciale și alți dizolvanți sau amestecuri de dizolvanți cu avizul M.S.". Ambele farmacopei fac mențiunea că „uleiul de parafină nu se poate folosi la prepararea picăturilor pentru nas".

În afara activităţilor lor terapeutice, substanţelor medicamentoase li se cer să nu frâneze mişcarea ciliară şi să nu lezeze mucoasa nazală. În legătură cu aceasta există unele date experimentale în literatura de specialitate.

Cercetările au pus în evidenţă acţiunea unor substanţe utilizate în terapia endonazală asupra activităţii ciliare, clasificându-le în două grupe:

a) **Substanţe bine tolerate de mucoasa nazală:** soluţiile sărurilor de K, Ca, soluţia Ringer; camforul; antihistaminicele cu excepţia antazolinei; fenilefrina; efedrina; neomicina.

b) **Substanţe care inhibă activitatea ciliară:** adrenalina; mentolul; anestezice locale; sărurile de argint.

6.2.2. *Formularea picăturilor pentru nas*

Prepararea picăturilor pentru nas trebuie astfel condusă încât preparatul să corespundă următoarelor condiţii de calitate:

– o bună toleranţă biologică locală şi generală;

– să aibă activitate şi eficacitate constantă;

– să fie stabile fizico-chimic; să nu constituie mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor;

– să aibă pH = 6–7,5;

– se preferă un nivel izotonic în asociere cu substanţele antiseptice.

Aceste condiţii specifice erinelor implică selectarea substanţelor medicamentoase şi auxiliare (vehicole, excipienţi, adjuvanţi), stabilirea unor tehnologii de preparare, alegerea recipientelor de condiţionare primară, ambalarea şi depozitarea.

SUBSTANŢE ACTIVE

Terapia nazală a evoluat în ultimii ani astfel că substanţele active care intră în compoziţia picăturilor pentru nas sunt foarte variate.

Substanţele medicamentoase nu trebuie să frâneze mişcarea cililor sau să lezeze mucoasa nazală.

Se utilizează:

Antimicrobiene şi antivirale:

– *antiseptice:* săruri coloidale de Ag 0,5–2%; propionat de Na; borat de fenilmercur 0,01%; derivaţi de amoniu cuaternar (clorura de benzalconiu 0,01%, clorura de cetil piridiniu); clorhexidrină; cloretonă; uleiuri volatile de eucalipt, pin, tim 0,2–0,5%; camfor, mentol, timol.

– *antibiotice:* streptomicina 0,5%; cloramfenicol 0,2–0,5%; tetracicline 0,3–0,5%; sulfat de neomicină; bacitracina; sulfat de polimixină.

Vasoconstrictoare: clorhidrat de efedrină 1%; clorhidrat de nafazolină 0,1%; adrenalina; noradrenalina; fenilefrina.

2. **Conservanți antimicrobieni**

Au rol de autosterilitate în scopul de a preveni creşterea microorganismelor care eventual au contaminat produsul în timpul preparării sau al utilizării repetate.

Exemple:

Clorura de benzalconiu 0,01%.
Clorura de cetilpiridiniu 0,002%.
Bromura de cetrimoniu 0,001–0,005%.
Boratul de fenilmercur 0,025%.
Esterii acidului parahidroxibenzoic: – Esterul metilic (nipagin), Esterul propilic (nipasol) 0,01–0,02%.
Clorbutanolul 0,05–0,1%.
Clorocrezolul 0,05–0,1%.
Tiomersalul 0,02%.

6.2.3. ***Prepararea picăturilor pentru nas***

F.R. X prevede prepararea picăturilor pentru nas prin metode de dizolvare, emulsionare sau suspendare a substanțelor medicamentoase într-un vehicul adecvat (soluții apoase izotonice). În farmacie ca şi în industrie prepararea formelor endonazale lichide se efectuează după regulile generale descrise în monografiile SOLUTIONES, EMULSIONES şi SUSPENSIONES.

La preparare trebuie să se asigure următoarele condiții de formulare:

pH-ul

Dintre factorii care prezintă o influență deosebită asupra epiteliului mucoasei nazale şi a clearance-ului mucociliar pH-ul joacă un rol principal.

Secreția nazală a omului sănătos are o reacție neutră, uşor acidă de 6,4–6,8 la adult şi 6–6,7 la copii. Reacția variază în cursul a 24 de ore alcalinizându-se în timpul zilei şi acidulându-se uşor după un repaus prelungit, în timpul nopții. pH-ul variază şi cu starea fiziopatologică a omului, astfel în stări de emoție, ca efect al hiperventilației, pH-ul creşte; s-a constatat de asemenea creşterea pH-ului în rinite alergice şi chiar în sinuzite.

F.R. X menționează că picăturile pentru nas trebuie să aibă pH-ul cuprins între valorile 6,0–7,5 pentru a se menține integritatea celulelor epiteliului nazal cât şi clearance-ul mucociliar. Față de alte mucoase capacitatea tampon a soluțiilor nazale este slabă. După instilarea a 1–2 picături de soluție cu un pH diferit de cel fiziologic revenirea la valoarea normală are loc în trei minute.

Ca solvenți pentru preparatele nazale se indică:
– soluția izotonică de clorură de sodiu 0,9%;
– soluția de glucoză 5%;
– uleiuri vegetale neutralizate;
– propilenglicolul și etilenglicolul – în concentrație de cel mult 10%, în amestec cu apa distilată;
– polietilenglicolul lichid;
– polisorbat 80.

ADJUVANȚI

Substanțe auxiliare care se utilizează în concentrații mici la prepararea erinelor: agenți de mărire a solubilității, antioxidanți, stabilizatori, modificatori de pH, sisteme tampon, agenți de mărire a vâscozității, conservanți antimicrobieni, substanțe tensioactive, promotori de absorbție și inhibitori enzimatici.

1. **Agenți de mărire a vâscozității**

Pentru a mări timpul de contact cu mucoasa nazală se adaugă agenți de mărire a vâscozității sub formă de soluții coloidale diluate; concentrațiile mai mari influențând negativ clearance-ul mucociliar. Acești agenți trebuie să îndeplinească următoarele condiții:
– să fie hidrosolubili;
– să fie bine tolerați de mucoasa nazală;
– să nu influențeze clearance-ul mucociliar;
– să fie inerți din punct de vedere chimic și farmacologic.

Exemple:

Metilceluloza – polimetileterul celulozei – macromoleculă neionică de semisinteză; formează soluții coloidale neutre stabile la pH = 2–12; se utilizează sortul de vâscozitate medie, în concentrație de 1–2%.

Hidroxipropilceluloza 2% este bine tolerată.

Carboximetilceluloza sodică – sarea de sodiu a policarboxilmetil eterului celulozei – polimer anionic se utilizează sorturile cu vâscozitate scăzută 1–2%.

Polividona – polivinilpirolidona – polimer sintetic.

Dextranul – biopolimer obținut prin fermentarea zaharozei; se utilizează în concentrații 5–10%, este bine tolerat.

Gelatinele – produși obținuți prin hidroliza parțială a țesuturilor animale care conțin colagen; se utilizează în concentrații de 0,5–1%; sunt solubile în apă la cald (80°C) cu umectare prealabilă 30 de minute.

Carbopolii – produși anionici sintetici de carboxivinil, parțial solubili în apă; formează soluții coloidale în prezență de hidroxizi alcalini; se folosesc în concentrații de 0,5%, peste această valoare formând geluri.

o reprezintă mărirea vâscozității vehicolului. Se utilizează soluții coloidale (mucilagii) de substanțe macromoleculare ca metilceluloza, carbopol, carboxilmetilceluloza, alcool polivinilic care au și acțiune emolientă, măresc toleranța și scad toxicitatea substanțelor medicamentoase. Se va ține cont de vâscozitatea fiziologică a mucusului nazal, pentru a nu frâna mișcarea ciliară.

TOLERANȚA, INOCUITATEA ȘI EFICACITATEA

Inocuitatea – proprietatea de fi netoxic, nevătămător și toleranța locală sunt proprietăți legate direct de substanțele medicamentoase și auxiliare care intră în componența erinelor.

Aplicarea de substanțe necorespunzătoare care conțin substanțe medicamentoase și conservanți ce inhibă mișcările ciliare sau diminuează ritmul, duce la scăderea mecanismului de apărare prin lezarea epiteliului ciliar, a cărui regenerare durează timp îndelungat (7–8 zile) iar pentru creșterea cililor sunt necesare 2–3 luni. Substanțele active influențează mișcarea ciliară dependent de structură, concentrație și vehicul.

Utilizarea abuzivă de picături de nas cu substanțe vasoconstrictoare este periculoasă deoarece poate duce la edem al mucoasei nazale sau rinite medicamentoase – mucoasa devine uscată, aspră, apar creste, cilii dispar, glandele mucoasei se atrofiază și vasoconstricția este urmată de o vasodilatație secundară permanentă. Alte substanțe ca mentolul, camforul, timolul, uleiul volatil de eucalipt în concentrații mici sunt bine tolerate dar în concentrații mai mari produc iritarea mucoasei nazale.

6.2.4. *Condiționarea și conservarea erinelor*

În farmacie pentru condiționarea primară a erinelor lichide se utilizează recipiente din sticlă incoloră sau colorate în brun de capacitate mică 5–10 ml prevăzute cu dop picător. În industrie se fabrică diferite tipuri de recipiente pentru formulele multidoză și unidoză:

– flacoane de sticlă incolore sau colorate în brun de 5–10 ml, cu dop picător;

– flacoane de sticlă sau plastomer opac cu pulverizator;

– fiole cu soluție și pipetă nazală din plastomer pentru spălături;

– flacoane din sticlă sau plastomer cu racord picător;

– flacon nepresurizat care elimină o singură doză de medicament la o singură apăsare;

– flacon presurizat;

– recipiente unidoză de 0,4–0,5 ml din plastomer transparent, obținute prin procesul modern de suflare – umplere – sigilare automată la mașina BOTTLE – PACK.

În industrie recipientele unidoză și multidoză se ambalează în cutii de carton inscripționat pe care se aplică etichetă corespunzătoare cu termenul de valabilitate și modul de administrare.

Pentru ajustarea pH-ului se utilizează următoarele soluții tampon:
– soluția tampon de fosfat monosodic/fosfat disodic;
– soluția tampon de acid citric/citrat de sodiu.

Pentru ridicarea pH-ului unei erine acide se poate utiliza trimetanolul (TRIS, THAM, trihidroxi amino metan).

IZOTONIA

Clearance-ul mucociliar este perturbat de administrarea de soluții nazale foarte diluate sau foarte concentrate.

La fel ca medicamentele parenterale sau oftalmice, și picăturile pentru nas, după administrarea locală, vin în contact cu lichidele biologice, de aceea ele trebuie să prezinte aceiași presiune osmotică deci aceiași concentrație moleculară cu acestea pentru a fi compatibile, bine tolerate, neiritante, nedureroase și ușor absorbite.

Se numesc convențional soluții izotonice soluțiile care au presiunea serului sanguin, a lichidului lacrimal sau a umorilor organismului.

Soluțiile hipotonice sunt soluții mai diluate și cu o presiune osmotică mai mică decât a serului sanguin. Soluțiile hipertonice sunt soluții mai concentrate și cu o presiune osmotică mai mare decât a serului sanguin. Soluțiile izotone nu influențează clearance-ul mucociliar.

Soluțiile hipertonice sunt mai bine tolerate de mucoasa nazală decât soluțiile hipotonice. Soluțiile hipotonice influențează negativ funcțiile protectoare, fiziologice ale mucoasei nazale, ducând la necrozarea epiteliului nazal care se regenerează dificil. Soluțiile hipotonice se izotonizează cu substanțe ca: glucoză, clorură de sodiu. Izotonia soluțiilor pentru aplicare endonazală este necesară mai ales în cazul spălăturilor nazale.

STABILITATEA

Soluțiile apoase sunt cele mai puțin stabile forme nazale, substanțele medicamentoase fiind supuse acțiunii diferiților factori interni și externi.

Principalele degradări sunt date de hidroliză, oxidare. În locul apei distilate se poate folosi uleiul de floarea soarelui. De asemenea se prepară soluții apoase cu agenți de vâscozitate care micșorează viteza de hidroliză.

F.R. X menționează că se pot asocia și alte substanțe auxiliare, agenți de mărire a solubilității, de ajustare a pH-ului.

În farmacie erinele se prepară la cerere. Pentru erinele industriale se menționează pe eticheta recipientului termenul de valabilitate.

VÂSCOZITATEA

Soluțiile apoase nu pot avea un contact prelungit cu mucoasa nazală datorită fluidității lor, iar substanța medicamentoasă acționează scurt timp. Picăturile sunt eliminate în faringe și înghițite astfel încât pot transmite infecțiile de la fosele nazale la nivelul sinusurilor și a faringelui. Pentru a mări timpul de contact la nivelul mucoasei nazale o posibilitate

– în terapia otică se pot utiliza diferite forme farmaceutice lichide, solide sau semisolide;

– în formele lichide se pot dispersa majoritatea substanțelor medicamentoase, asigurându-se o absorbție rapidă și un contact direct cu zona afectată, în general se utilizează soluții hipertonice;

– soluțiile în glicerol sunt mai vâscoase și prin higroscopicitatea solventului participă la vindecarea otitelor supurative.

DEZAVANTAJE

– formele lichide introduse în ureche trebuie mai întâi încălzite la temperatura corpului pentru a evita iritarea labirintului vestibular și apariția de vertije;

– soluțiile apoase nu au totdeauna eficacitate;

– nu dizolvă secrețiile auriculare mucoase sau mucopurulente și dacă ajung în plagă sunt ineficiente, deoarece nu pot fi în contact direct cu leziunea, datorită acestor secrații;

– nu realizează un contact prelungit cu zona auriculară, deoarece secrețiile care se produc le îndepărtează rapid;

– nu sunt miscibile cu secrețiile urechii și mențin o umiditate crescută în cavitatea urechii, favorizând infecțiile microbiene și fungice;

– pot transporta infecția până la sinusuri;

– nu asigură stabilitatea substanțelor medicamentoase.

Din aceste considerente, soluțiile apoase se indică în tratamentul afecțiunilor nesupurative ale urechii. Aplicarea de picături otice devine, în general, neplăcută și dureroasă pentru bolnavi, cu atât mai mult, cu cât se administrează mai des.

Soluțiile uleioase sunt evitate pentru administrare îndelungată deoarece duc la o absorbție lentă a substanței medicamentoase, ele sunt inactive asupra timpanului și urechii mijlocii, deoarece conduc la formarea unor bule de aer în fața timpanului, mai ales la sugari și copii mici.

ISTORIC

Preparatele pentru ureche au fost folosite din cele mai vechi timpuri; formele lichide erau cunoscute din cele mai vechi timpuri sub denumirea de „Auristillae" de la cuvintele latine ***auris, is*** = ureche și ***stilla, ae*** = picătură, sau „Guttae pro auribus". Primele informații despre medicamentele otice datează din vremea lui Galenus (131–201 î.e.n.), care indică utilizarea de tampoane cu vată îmbibate cu soluții medicamentoase, în otoree.

Gabriel Fallopio (1523–1562) indică în tratamentul otoreei, considerată atunci ca o secreție a creierului, pulberi, în loc de spălături.

Pacienții care utilizează medicamentele sistemice pe cale transnazală trebuie să consulte în permanență medicul.

Pe eticheta picăturilor nazale pot fi inscripționate următoarele mențiuni:

– NUMAI PENTRU UZ NAZAL;

– NU TREBUIE ÎNGHIȚITE.

Pentru preparatele decongestive se înscrie:

– DE EVITAT UTILIZAREA PRELUNGITĂ SAU EXCESIVĂ;

– DE EVITAT UTILIZAREA LA COPII FOARTE MICI FĂRĂ AVIZUL MEDICULUI.

Medicamentele rinologice lichide se păstrează în recipiente bine închise, prevăzute cu sistem de picurare, la loc răcoros, ferit de lumină.

6.3. Picături pentru urechi. Otoguttae (F.R. X)

6.3.1. *Generalități*

DEFINIȚIE

Medicamentele otologice sunt forme farmaceutice lichide, semisolide sau solide, destinate a fi instilate, pulverizate sau aplicate în conductul auditiv, pentru tratamentul afecțiunilor urechii sau completarea intervențiilor chirurgicale.

Denumirea de forme otice provine de la cuvântul grecesc ***othos*** = ureche; de asemenea se utilizează și termenul de preparate auriculare, de la cuvântul latin ***auris, is*** = ureche.

Picăturile pentru ureche (picături otice sau otologice, picături auriculare instilații, OTOGUTTAE). Sunt preparate farmaceutice lichide sub formă de soluții, emulsii sau suspensii destinate administrării în conductul auditiv; se condiționează în recipiente de capacitate mică, 0,4 până la 10–15 ml, prevăzute cu sistem de picurare (F.R. X).

AVANTAJE

În general administrarea formelor auriculare se adresează teritoriului urechii externe și conductului auditiv, ce poate fi sediul unor infecții, sau timpanului, care poate suferi lezări. În acest caz aplicarea locală de medicamente este obligatorie. Această cale de administrare oferă o serie de avantaje:

– terapia locală conduce la o acțiune rapidă și directă, cu concentrații mici de medicamente și diferite vehicule: apă, glicerol, amestecuri hidroalcoolice, propilen-glicol, polietilenglicoli, uleiuri vegetale, etc.;

– permit o administrare ușoară, rapidă, nedureroasă, netraumatizantă, cu ajutorul picătorului, folosind comprese, tampoane, sau prin pulverizații cu aerosoli, spray-uri, cât și sub formă de băi, spălături, etc.;

ANATOMIA ŞI FIZIOLOGIA URECHII

În mod obişnuit acţiunea urmărită pe cale otică este numai topică, localizată la teritoriul urechii externe şi numai în conductul auditiv. Pătrunderea în urechea medie nu poate avea loc decât în cazul perforării timpanului.

Urechea reprezintă segmentul periferic al analizatorului acustico-vestibular. Este un organ pereche şi conţine aparatele receptoare pentru două simţuri: simţul auzului şi cel al poziţiei spaţiale, al echilibrului corpului.

Din punct de vedere anatomic, urechea este un organ complex format din trei segmente: externă, mijlocie şi internă.

URECHEA EXTERNĂ este formată din: pavilion, conductul auditiv şi membrana timpanică.

Pavilionul urechii, are un schelet fibrocartilaginos de formă neregulată şi acoperit cu piele. Este bogat în glande sebacee şi sudoripare, foliculi piloşi, dublat de un strat de ţesut adipos, mai ales în partea inferioară a pavilionului. Infecţiile foliculilor piloşi din partea exterioară a conductului auditiv sunt numite furuncule.

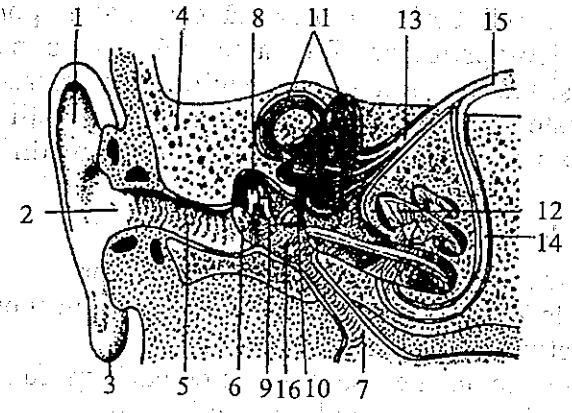


Fig. 41. – *Anatomia urechii – secţiune: 1. Pavilionul; 2. Conductul auditiv; 3. Lobul urechii; 4. Osul temporal; 5. Conductul auditiv extern; 6. Membrana timpanică; 7. Trompa lui EUSTACHIO; 8. Ciocanul; 9. Nicovala; 10. Scărita; 11. Canalele semicirculare; 12. Melcul; 13. Nervul vestibular; 14. Nervul cohlear; 15. Nervul acusticovestibular (VIII); 16. Urechea mijlocie.*

Conductul auditiv extern este un canal lung de 2,3 cm şi realizează legătura pavilionului cu urechea medie prin intermediul timpanului; este alcătuit dintr-o porţiune fibrocartilaginoasă în continuarea pavilionului şi o parte osoasă, săpată în osul temporal.

Pielea conductului auditiv extern este acoperită cu fire de păr, care au rol protector contra pătrunderii corpurilor străine în ureche.

În secolul XVIII-lea se practicau duşuri cu apă sau cu soluţii extractive de plante în infecţiile urechii.

Până la ediţia a IX-a, în anul 1976, picăturile otice sunt incluse în monografia de „SOLUŢII".

F.R., ed. IX-a, oficializează pentru prima dată picăturile pentru ureche în monografia de generalităţi: „OTOGUTTAE" denumire care se menţine şi în F.R. X, dar nu sunt înscrise exemple de preparate otice.

CLASIFICARE

Formele farmaceutice otice se pot clasifica în funcţie de:

1) ***Criteriile de formulare:***
– *forme otice magistrale;*
– *forme otice industriale.*

2) ***Natura solventului:***
– *soluţii otice apoase;*
– *soluţii otice uleioase;*
– *soluţii otice glicerolate;*
– *soluţii otice cu vehicul vâscos.*

3) ***Gradul de dispersie:***
– *soluţii;*
– *emulsii;*
– *suspensii.*

4) ***Modul de condiţionare:***
– *forme otice multidoze;*
– *forme otice unidoză.*

5) ***Modul de administrare:***
– *picături;*
– *băi, spălături;*
– *cauterizări;*
– *soluţii chirurgicale sterile;*
– *pulverizaţii.*

6) ***Durata efectului terapeutic:***
– *acţiune imediată:* soluţii apoase;
– *acţiune prelungită:* soluţii uleioase, suspensii, emulsii.

7) ***Acţiune terapeutică:***
– *antiinflamatoare, antialergice, osmotice, astringente;*
– *antiinfecţioase: antiseptice, antibiotice, chimioterapice;*
– *cauterizante, cicatrizante;*
– *fluidifiante ale secreţiilor;*
– *sicative, deodorizante;*
– *adjuvante în chirurgia urechii* etc.

Pentru sugari şi copii mici, cât şi pentru tratamentul urechii lezate, în intervenţiile chirurgicale la nivelul urechii se vor utiliza **preparate sterile.** În aceste cazuri şi ustensilele de aplicare trebuie să fie sterilizate.

MATERII PRIME

În formularea picăturilor pentru urechi intră una sau mai multe substanţe medicamentoase şi substanţe auxiliare: solvenţi şi substanţe adjuvante.

SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE

Substanţele medicamentoase utilizate pentru prepararea medicamentelor otice trebuie să îndeplinească condiţiile de calitate prevăzute de farmacopee sau alte norme de calitate şi să corespundă următoarelor cerinţe:

– să fie bine tolerate şi să nu fie toxice la concentraţiile utilizate;
– să nu influenţeze mişcările fiziologice ale cililor;
– să asigure un pH cuprins între 5–6.

Substanţele solide folosite pentru prepararea suspensiilor trebuie să prezinte particule cu densitatea de cel mult 50 micrometri (F.R. X).

Substanţele utilizate sunt din diverse clase terapeutice:

• *Antimicrobiene:*

– antiseptice: săruri organo-mercuriale, săruri de amoniu cuaternar, fenol, acid boric, acid salicilic;

– antibiotice: cloramfenicol, tetracicline, sulfat de neomicină, framicetină, sulfat de kanamicină, titotricină.

• *Antifungice:* nistatina, clotrimazol, săruri de argint coloidale.

• *Antiinflamatoare:*

– derivaţi steroidieni ca: hidrocortizon, prednisolon, betametazon;
– derivaţi nesteroidieni ca indometacin.

• *Anestezice locale:* anestezina, clorhidrat de procaină, clorhidrat de lidocaină, tetracaină.

• *Analgezice:* fenazona.

• *Astringente:* săruri de cupru, aluminiu, zinc.

• *Vasoconstrictoare:* clorhidrat de fenilefrină, efedrină, adrenalină.

• *Agenţii cerumenolitici:* dioctilsulfosuccinat de sodiu.

SOLVENŢI

Cei mai utilizaţi solvenţi sunt: apa, alcoolul diluat, glicerolul, propilenglicerol, uleiurile vegetale, polietilenglicolii lichizi.

Apa distilată este un vehicul folosit frecvent pentru prepararea formelor otice lichide, datorită faptului că acţionează prin efectul de curăţire, răcire şi calmare a proceselor inflamatorii, ea pătrunde uşor în

Anexele pielii sunt transformate în parte în glande ceruminoase, care secretă cerumen, o substanță lipofilă galbenă, cu rol de a lubrefia tegumentul și a fixa corpii străini pătrunși în interiorul canalului auditiv.

În prezența umidității, cerumenul devine un mediu nutritiv pentru microorganisme și fungi și poate conduce la o inflamație infecțioasă: **otită externă.**

Timpanul sau membrana timpanică este un țesut conjunctivo-epitelial subțire și transparent, elastic, fibros și rezistent, de formă aproape circulară, bombat spre cavitatea internă.

Timpanul este bogat vascularizat și inervat.

URECHEA MEDIE este formată din cavitatea timpanului, osișoarele urechii, cavitățile mastoidiene și trompa lui EUSTACHIO.

Cavitatea timpanului este un spațiu plin cu aer, săpat în osul temporal, este despărțit de conductul auditiv prin timpan.

Cavitățile mastoidiene sunt săpate în porțiunea mastoidiană a temporalului și sunt tapetate cu o mucoasă în prelungirea celei a cavității timpanului.

Trompa lui EUSTACHIO face legătura între cavitatea timpanului și nasofaringe și asigură drenarea spre faringe a secrețiilor produse de mucoasa urechii medii.

URECHEA INTERNĂ reprezintă cea mai importantă zonă a organului acustico-vestibular. Este alcătuită dintr-o parte osoasă – labirintul osos și una membranoasă – labirintul membranos.

Urechea este un organ expus la multiple infecții bacteriene și fungice; atât ale urechii externe cât și ale urechii medii.

6.3.2. *Formularea picăturilor pentru urechi*

Medicamentele administrate pe cale auriculară nu vin în contact direct cu lichidele biologice și sunt indicate mai ales în supurațiile urechii medii și în afecțiunile conductului auditiv.

Substanțele medicamentoase se selectează în funcție de starea fiziologică a urechii și de efectul terapeutic urmărit.

Ca solvenți pentru soluțiile otice F.R. X indică: apa, glicerolul, alcoolul diluat, propilenglicolul și uleiurile vegetale. Se adaugă și substanțe auxiliare pentru asigurarea stabilității soluțiilor.

Un factor deosebit de important în formularea picăturilor otice lichide îl constituie **pH-ul.** Valorile favorabile de pH sunt cuprinse între 5–7,5.

Îndepărtarea mantalei acide existente pe suprafața conductului auditiv (bariera fiziologică contra infecțiilor), prin aplicarea de soluții alcaline, favorizează dezvoltarea și multiplicarea bacteriilor și fungilor.

Soluțiile destinate a fi administrate în urechea medie, trebuie să fie **izotonice,** pentru a nu produce vertije.

Ca agenți conservanți se utilizează: clorură de benzalconiu 0,02–0,1%, clorură de decualiniu 0,1–0,2%, clorură de benzetoniu 0,02%, clorbutanol 0,5–1%, borat de fenilmercur 0,005%, tiomersal 0,005%, nipagin-nipasol 0,02–0,08%.

6.3.3. *Prepararea picăturilor pentru urechi*

Pentru formele otologice lichide F.R. X indică metodele de dizolvare, emulsionare sau suspendare a substanțelor medicamentoase într-un vehicul adecvat, format din unul sau mai mulți solvenți și completarea la masa prevăzută.

În farmacie ca și în industrie, prepararea formelor otice lichide se efectuează după regulile generale descrise în monografiile: SOLUTIONES, EMULSIONES și SUSPENSIONES.

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare. La prepararea picăturilor otice – soluții, emulsii, suspensii –, trebuie respectate regulile de bună fabricație. Se va acorda o atenție deosebită evitării impurificării cu alte substanțe sau contaminării cu microorganisme.

6.3.4. *Caractere și control. Condiționare și conservare*

Soluțiile trebuie să fie limpezi, emulsiile și suspensiile trebuie să corespundă prevederilor farmacopeei sau normelor de fabricație; pH-ul preparatelor apoase să fie cuprins între 5–7,5; se determină potențiometric. Se mai determină: masa totală pe recipient, conținutul în substanțe și unde este cazul sterilitatea.

F.R. X nu admite utilizarea parafinei lichide la prepararea picăturilor pentru ureche, datorită formării de oleoame.

CONDIȚIONARE

În industrie condiționarea cuprinde 2 faze:

– condiționarea primară;

– condiționarea secundară.

Condiționarea primară constă în umplerea flacoanelor cu soluție, aplicarea picurătorului și capacului de închidere a flaconului.

Condiționarea secundară constă în introducerea flaconului și a prospectului în cutia etichetată corespunzător. Pot fi prezente și alte etichete sau mențiuni ca: ***„A se păstra la loc răcoros”, „A se păstra ferit de lumină”, „A nu se lăsa la îndemâna copiilor”.***

CONSERVARE

Medicamentele se păstrează în recipiente bine închise, prevăzute cu sisteme de picurare, la loc răcoros, ferit de lumină (F.R. X).

cavitățile profunde ale urechii și asigură un contact direct al medicamentului cu leziunile.

Soluțiile apoase nu dizolvă secrețiile auriculare mucoase sau mucopurulente și sunt ineficiente în afecțiunile supurative ale urechii. Nefiind miscibile cu secrețiile urechii, soluțiile apoase mențin umiditatea crescută în cavitatea auriculară și pot transporta infecția până la sinusuri.

Din aceste motive soluțiile apoase sunt indicate în tratamentul afecțiunilor auriculare nesupurative.

Pentru băile auriculare, care se utilizează în cantități mai mari, se indică adăugarea de izotonizanți, modificatori de pH, conservanți.

Pentru a facilita și a asigura un contact prelungit cu zona auriculară se prevede creșterea vâscozității soluțiilor apoase prin utilizarea de agenți vâscozifianți macromoleculari.

Alcoolul, solvent polar cu o mare capacitate dizolvantă conduce la soluții stabile și conservabile, fiind și aseptic.

Glicerolul este cel mai frecvent solvent folosit pentru prepararea formelor otice lichide, deoarece formează preparate vâscoase, este un vehicul miscibil cu secrețiile auriculare și asigură un contact prelungit al substanței medicamentoase cu zona auriculară.

Propilenglicolul este bine tolerat de mucoasa auriculară.

Se utilizează în sistemele de cosolvenți: apă-propilenglicol, apă-alcool-propilenglicol, alcool-propilenglicol cu capacitate mărită de dizolvare.

Polietilenglicolii lichizi, datorită higroscopicității mari au capacitate osmotică, fiind indicați în tratamentul otitelor supurative, favorizând uscarea mucoaselor.

Se utilizează singur sau în asociere cu apa distilată.

Uleiul de floarea soarelui, dizolvă substanțele lipofile, este bine tolerat și emolient dar se absoarbe mai greu, fiind utilizat pentru efectul prelungit. Deoarece nu are efect osmotic, nu se indică în tratamentul otitelor supurate, întrucât împiedică drenarea secrețiilor.

Xilenul se utilizează foarte rar în compoziția unor picături pentru ureche, ca dizolvant pentru dopul de cerumen.

ADJUVANȚI

Se utilizează agenți de mărire a solubilității, antioxidanți, stabilizanți, sisteme tampon, agenți de mărire a vâscozității, conservanți antimicrobieni.

de sinteză, deşi au dus la obţinerea de rezultate terapeutice spectaculoase, utilizarea lor în unele cazuri este însoţită de efecte secundare neprevizibile se severe, aceste efecte secundare lipsesc la formele farmaceutice obţinute din produse de natură vegetală.

Cercetările asidue din ultimul timp al fitoterapiei, au pus în evidenţă faptul că eficacitatea medicamentelor din produse vegetale, se datorează ansamblului de principii active şi uneori şi substanţelor balast care potenţează principiile active mărind activitatea acestora sau prelungind-o.

Prepararea formelor farmaceutice prin extracţie, trebuie să urmărească anumite scopuri:

– asigurarea extragerii selective a substanţelor active pe cât posibil în forma lor existentă nemodificată din produse vegetale;

– obţinerea de randamente de extracţie ridicate;

– asigurarea unei stabilităţi maxime a substanţelor active în formele farmaceutice extractive realizate, atât în timpul preparării cât şi în perioada de conservare.

Dizolvarea extractivă este o metodă de dizolvare parţială, extracţia fiind un procedeu fizic de izolare a unor principii active, dintr-un produs vegetal, folosind solubilitatea acestora într-un anumit solvent. Prin acţiunea dizolvantă şi extractivă a unui solvent asupra unui produs vegetal rezultă preparate de consistenţă lichidă numite soluţii extractive sau extracte. După dizolvare, din produsul vegetal epuizat rămâne un reziduu, care este eliminat prin decantare şi filtrare.

Soluţiile extractive sunt forme farmaceutice care conţin, alături de principiul activ dizolvat şi în dozaj exact, o cantitate variabilă de substanţe balast, dispersate de cele mai multe ori coloidal (exemplu: amidon, pectine, gume, mucilagii, rezine etc.), fapt pentru care sunt considerate ca forme farmaceutice intermediare între dispersiile moleculare şi dispersiile eterogene.

AVANTAJE

Avantajele preparatelor extractive:

– valorificarea produselor vegetale şi a principiilor active din plante;

– sunt forme farmaceutice variate, de consistenţă lichidă, semisolidă sau solidă;

– tincturile şi extractele se prepară industrial, după norme interne care prevăd un conţinut exact dozat în principii active;

– se pot prelucra într-o gamă variată de forme farmaceutice: siropuri, soluţii, pilule, pulberi, comprimate, drajeuri, granulate etc.;

– acţiunea terapeutică a preparatelor extractive este mai diversificată şi uneori diferită ca intensitate de aceea a principiilor active pure, izolate din plante;

7. Soluții extractive din plante

GENERALITĂȚI

DEFINIȚIE

Formele farmaceutice obținute prin extracție sunt preparate conținând un amestec de substanțe obținute din produse vegetale sau animale, cu ajutorul solvenților folosind procedee de extracție standardizate.

Plantele medicinale sunt specii vegetale de la care se recoltează partea aeriană sau organul subteran, ce conține principii active cu acțiune terapeutică.

Produs vegetal sau drog vegetal reprezintă organul vegetal sau partea de plantă medicinală recoltată şi uscată, mai rar în stare proaspătă, utilizat la prepararea unui medicament în diferite forme farmaceutice.

Principiile active sunt reprezentate de o substanță activă sau un grup de substanțe active, denumit şi fitocomplex, existent într-un produs vegetal, care prezintă o acțiune terapeutică. De exemplu: alcaloizii din opiu, glicozidele din degețelul roşu, alcaloizii din frunzele de mătrăgună etc.

ISTORIC

Preparatele obținute prin extracție au fost cunoscute din timpuri îndepărtate, la toate vechile civilizații din China, India, Egipt, în farmacia greacă sau romană. Galenus (sec. II e.n.) a introdus multe preparate farmaceutice obținute prin extracție. Solventul utilizat inițial a fost apa, oțetul, vinul, uleiurile vegetale, iar după ce arabii descoperă distilarea şi alcoolul îşi găseşte utilizarea la prepararea tincturilor şi a extractelor alcoolice.

În sec. XIX şi XX odată cu dezvoltarea chimiei, se fac progrese considerabile în izolarea principiilor active din produse vegetale, stabilirea constituției lor chimice şi a sintezei lor. Ca urmare, preparatele extractive pierd din importanța lor, în favoarea utilizării de substanțe active pure. La aceasta a contribuit dificultățile în obținerea de produse vegetale cu o compoziție constantă, standardizarea produselor finite de extracție şi existența limitată a unor procedee de control a calității, reproductibile şi uşor de aplicat.

Întrebuințarea de substanțe pure obținute fie prin extracție, fie prin sinteză este considerată ca fiind preferabilă pentru utilizarea la preparate extractive, deoarece activitatea terapeutică la primele poate fi determinată cu o mai mare precizie iar stabilizarea lor este mai uşor de realizat. Totuşi în ultimul timp, se remarcă o tendință de reconsiderare a preparatelor extractive care conțin un ansamblu de substanțe extrase şi a căror valoare nu poate fi contestată. În acelaşi timp, la medicamentele

8. ***Specii medicinale sau ceaiuri medicinale*** sunt amestecuri de plante sau părți din plante uscate și mărunțite la gradul prevăzut, asociate sau nu cu substanțe medicamentoase. Se utilizează pentru obținerea de soluții extractive „ex tempore" de către bolnav sau în farmacie ca vehicul pentru prepararea de formule magistrale.

FENOMENUL DE EXTRACȚIE

Extracția din plante are loc prin două mecanisme principale:

– dizolvarea directă a constituenților se produce când lichidul de extracție vine în contact cu celule sfărâmate. Cu cât gradul de mărunțire a drogului este mai mare, cu atât acțiunea de dizolvare este mai intensă la proporții mari de material. Dizolvarea directă reprezintă o primă fază a extracției când se epuizează acea parte a materialului format din celule rupte;

– extracția propriu-zisă, care este un proces mai complex, în care solventul acționează asupra celulelor intacte. Peretele celulozic al celulelor, uscat și zbârcit este adus într-o stare în care poate permite trecerea solventului în interiorul celulelor prin absorbția moleculelor de dizolvant care produce îmbinarea membranelor. Prin legarea moleculelor de lichid de către rețeaua celulozică a peretelui celular iau naștere spații intermicelare care permit solventului să ajungă în interiorul celulei. Acest mecanism este lent, duce la dizolvarea selectivă a constituenților din produsul supus extracției și este aplicat în măsură mai mare cu apă sau amestecuri hidroalcoolice.

În plantele proaspete, supuse uscării, protoplasma se strânge devenind un strat subțire iar substanțele active din interiorul celulei precipită sub formă amorfă sau cristalizată. Deși celulele moarte pierd capacitatea osmotică totuși în prezența umidității se restabilesc în bună parte condițiile inițiale. Pătrunderea solventului în interiorul celulei produce dizolvarea substanțelor solubile, iar soluția moleculară formată migrează prin membrana celulară ca urmare a unui proces de osmoză. Diferența de concentrație între soluția formată în celulă și solventul din afară determină forța necesară procesului. Când se stabilește echilibrul concentrațiilor soluțiilor, procesul de difuziune prin membrană încetează. Transportul substanțelor coloidale prin membrană depinde de mărimea porilor.

Factorii care influențează procesul de extracție

Factorii care depind de produsul vegetal

Natura produsului vegetal

Procedeul de extracție trebuie să țină seama în primul rând de natura produsului vegetal de extras și de componentele active pe care

– prin prelucrările ulterioare, preparatele extractive servesc la izolarea în stare pură a unor substanțe ca: morfina, chinina, atropina, codeina, rutozidul etc.

DEZAVANTAJE

Dezavantajele acestei forme:

– dintre formele extractive, numai tincturile și extractele au un conținut exact dozat în principii active și ușor de analizat;

– operația de extracție industrială este complexă, durează timp îndelungat, necesită aparatură specială;

– soluțiile extractive apoase, maceratele, infuziile și decocturile se prepară numai în farmacie, la cerere și în cantități mici. Având vehicul apa aceste forme au o stabilitate limitată, pot fi ușor invadate de microorganisme și fungi, ceea ce impune adăugarea de conservanți;

– concentrația în principii active a soluțiilor extractive apoase variază, ceea ce conduce la fluctuații ale efectului terapeutic.

CLASIFICARE

1. ***Soluții extractive apoase (Solutiones extractivae aquosae, F.R. X):*** preparate farmaceutice lichide, obținute prin macerarea, infuzarea sau decocția produsului vegetal cu apă, rezultând macerate, infuzii sau decocturi;

2. ***Soluții extractive alcoolice, hidroalcoolice și eteroalcoolice – numite tincturi (Tincturae, F.R. X):*** preparate obținute prin macerarea sau percolarea produsului vegetal cu un solvent sau amestec de solvenți;

3. ***Extracte vegetale (Extracta, F.R. X):*** preparate fluide, moi sau solide, obținute prin extracția produselor vegetale cu diferiți solvenți, urmată de evaporarea parțială sau totală a solventului și aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentrația sau consistența prevăzută;

4. ***Digestii sau soluții extractive uleioase:*** se prepară prin digestia produsului vegetal cu ulei vegetal;

5. ***Preparate opoterapice:*** biopreparate sau organopreparate, obținute din produse biologice (organe sau țesuturi, glande animale), proaspete, congelate sau uscate, sub formă de soluții extractive, pulberi liofilizate, substanțe active pure izolate (hormoni, enzime, vitamine). Ele se prelucrează în diferite forme farmaceutice ca: soluții injectabile, unguente, comprimate, drajeuri, supozitoare etc.;

6. ***Extracte alergene:*** produse obținute prin intermediul unor procedee de extracție, având ca punct de plecare substanțe variate, care provoacă sensibilizări individuale. Se utilizează pentru precizarea unui diagnostic sau pentru tratamentul de desensibilizare, în anumite alergii;

7. ***Forme homeopate:*** tincturi-mamă, preparate obținute prin macerarea cu alcool de diferite concentrații a plantelor proaspete (cel mai frecvent), a plantelor stabilizate sau uscate;

– fructe, semințe: sita IV;
– produse vegetale care conțin alcaloizi și glicozide: sita V.

Divizarea produselor vegetale trebuie să fie cât mai omogenă, evitându-se o mărunțire avansată, deoarece astfel se distrug un mare număr de celule și o parte din conținutul celular, care conține substanțe balast ca amidon, pectine, mucilagii, trece direct în solvent. De asemenea, procesul de difuziune este încetinit și diminuat, ne mai efectuându-se o extracție selectivă. Aceste dificultăți apar în cazul extracției cu apă. La extracția produselor vegetale cu alcool sau alți solvenți organici anhidri, aceasta nu are loc prin difuziune și osmoză, ci prin dizolvare simplă, operație care necesită o mărunțire mai avansată, pentru a sfărâma celulele.

Este preferabil ca mărunțirea produsului vegetal să se facă numai înainte ca aceasta să fie supus extracției.

Umectarea produsului vegetal

S-a constatat că în unele procedee de extracție este preferabil ca produsul vegetal să fie supus unui tratament prealabil de umectare și îmbibare cu o cantitate redusă de apă. Prin acest tratament produsul vegetal se umflă și solventul pătrunde prin pereții celulari. Această îmbibare favorizează osmoza și deci permite o extracție mai bună a principiilor active.

Pentru umectare, solventul cel mai eficace este apa, dar se mai folosește amestecul hidroalcoolic sau alcoolul.

Cantitatea de lichid extractiv care se folosește pentru umectare și timpul de umectare variază în funcție de metoda de extracție.

Factorii care depind de solvent

Natura solventului

Principalii solvenți folosiți pentru extracție sunt apa și acloolul etilic de diferite concentrații alături de care se mai pot menționa amestecurile de alcool și eter.

• **Apa distilată**

Se folosește întotdeauna apă distilată sau eventual apă demineralizată deoarece apa potabilă, datorită pH-ului alcalin și a prezenței sărurilor și gazelor dizolvate nu poate asigura o extracție convenabilă, osmoza fiind îngreunată.

Apa prezintă avantajul că poate fi asociată cu acizi, baze sau alte substanțe care îi măresc capacitatea de extracție.

Apa dă randamente superioare în substanțe extrase, dar soluția extractivă este puțin stabilă. Adăugarea de substanțe conservante permite prelungirea stabilității de la 1–2 zile la 1–2 săptămâni.

Prepararea maceratelor, infuziilor și decocturilor se face exclusiv cu apă.

acesta le conține. Structura chimică a principiilor active, care determină solubilitatea în anumiți solvenți, stabilitatea la încălzire și alte caracteristici, condiționează alegerea procedeului de extracție.

Produsele vegetale supuse extracției, trebuie să îndeplinească riguros condițiile de calitate fixate de farmacopee.

Deoarece produsele vegetale proaspete, sub acțiunea enzimelor pe care le conțin, sunt supuse unor procese fermentative, ce produc alterarea lor și deci scăderea valorii terapeutice a preparatului extractiv, s-a produs stabilizarea acestora. Stabilizarea produselor vegetale proaspete constă în distrugerea tuturor enzimelor fără ca principiile active să aibă de suferit. Se cunosc diferite metode de stabilizare: tratamentul cu vapori de alcool sau acetonă în autoclav, cu alcool etilic la cald, tratament cu vapori de apă sub presiune la 105°.

Deoarece fermenții sunt activi numai în prezența apei și sunt sensibili la temperaturi mai mari de 60°C, o deshidratare prin uscare a produselor vegetale poate realiza o inactivare a fermenților. Uscarea se poate realiza cu ajutorul căldurii cu aer cald în instalații speciale sau prin uscare naturală în aer liber la soare, umbră sau spații închise.

Umiditatea produsului vegetal

Produsele vegetale conțin o umiditate reziduală cuprinsă între 3–15%, cantitate care variază dependent de produsul vegetal: frunzele de digitală conțin 3% apă, rădăcina de ipeca 8%, rădăcina de nalbă, frunzele de mentă, de pătlagină, rădăcina de licviriția 14%, rizomii de ferigă 15% etc. Această umiditate depinde de condițiile de uscare și de modul de conservare.

Gradul de mărunțire

Gradul de mărunțire a produsului vegetal are o mare importanță în procesul de extracție; în general, cu cât gradul de mărunțire este mai mare (mărimea particulei este mai mică) și suprafața de contact între produsul vegetal și solvent este mai mare și randamentul extracției este mai mare (se extrage o cantitate mai mare de principii active). Dar gradul de finețe nu trebuie să depășească anumite limite deoarece apar dificultăți tehnice. Fără o mărunțire prealabilă, procesul de difuziune-osmoză este de lungă durată, când pot avea loc pierderi și degradări de principii active.

Gradul de mărunțire se stabilește în funcție de natura și compoziția produsului vegetal cât și de metoda de extracție.

Pentru produsele vegetale utilizate la prepararea soluțiilor extractive apoase, care se realizează numai în farmacie, F.R. X prevede grade de mărunțire diferite:

– flori, frunze, ierburi, rădăcina de nalbă: sita I;
– rădăcini, rizomi, scoarțe: sita II;

În unele metode de extracție, printr-o agitare mecanică a amestecului viteza de extracție crește foarte mult. Ca urmare prin turboextracție sau vibroextracție se ajunge la o durată de lucru de 5–10 minute.

Durata de extracție

În cazul soluțiilor extractive apoase, timpul de extracție indicat de F.R. X este în general, de 30 minute, la care se adaugă cele 5 minute pentru umectarea produsului vegetal. Acest timp este calculat în primul rând în funcție de randamentul extracției cât și pentru a reduce cât mai mult o eventuală posibilitate de invadare cu microorganisme.

La prepararea tincturilor și extractelor prin macerare durata contactului între produs vegetal și solvent este de 10 zile, iar la preparare prin percolare timpul de extracție poate fi și mai mult.

Temperatura

Pentru produse vegetale ale căror principii active sunt mai puțin influențate de căldură și care au o structură mai delicată (flori, frunze) se aplică încălzirea moderată ca în procesul de infuzare. Pentru ca extracția să decurgă în bune condiții, scăderea temperaturii trebuie să se producă lent; în acest scop se utilizează recipiente acoperite și cu pereții groși (sticlă, porțelan, inox).

Pentru produse vegetale mai greu de epuizat (cum sunt scoarțele, rădăcinile, rizoamele, semințele sau fructele coriacee) și care conțin principii active care nu se degradează datorită căldurii, se aplică decocția.

Din legile difuziunii reiese că ridicarea temperaturii accelerează procesul de extracție, dar numai în cazul când se utilizează apa ca solvent.

Extracțiile cu alcool sau eter se efectuează numai la temperatura camerei.

7.1. Soluții extractive apoase. Solutiones extractivae aquosae (F.R. X)

7.1.1. *Generalități*

DEFINIȚIE

Soluțiile extractive apoase sunt preparate farmaceutice lichide obținute prin macerarea, infuzarea sau decocția produselor vegetale cu apă. În funcție de modul de obținere pot fi: macerate, infuzii, decocturi.

7.1.2. *Formularea soluțiilor extractive apoase*

Cantitatea produsului vegetal luat în lucru, dacă nu este prescris de către medic este, în general, de 6%.

Extracția cu apă se întâlnește și la unele tincturi și extracte când se aplică macerarea sau macerarea repetată. În general, apa nu dă rezultate bune la extracția prin percolare.

• **Alcoolul etilic**

Etanolul se folosește în concentrații între 20–96°, dar cel mai adesea se întrebuințează alcoolul diluat oficinal de 70°. Concentrația se alege în funcție de solubilitatea principiilor active din produse vegetale. Dependent de concentrația alcoolului care a servit la extracție variază cantitatea de reziduu obținut prin evaporarea soluțiilor alcoolice, acesta fiind, în general, mai mic la concentrații alcoolice mai ridicate. Preparatele obținute prin extracție cu alcool sunt stabile timp de 2–3 ani.

Alcoolul etilic se folosește la prepararea tincturilor și extractelor.

pH-ul mediului

Acest parametru are o importanță în obținerea unui randament optim în principii active. În general, pentru soluțiile extractive apoase, adăugarea de acizi favorizează extracția cu apă sau alcool a alcaloizilor, iar asocierea de substanțe alcaline este indicată pentru produsele vegetale care conțin saponine acide. Și pentru unele tincturi și extracte vegetale se pot indica modificatori de pH ai mediului extractiv.

Raportul produs vegetal/solvent

Raportul dintre cantitatea de produs și cantitatea de solvent este variabil. La prepararea soluțiilor extractive apoase, dacă nu este prescris de către medic, pe rețetă magistrală, cantitatea de produs vegetal, F.R. X prevede în general o cantitate de 6%. Excepție:

– florile de mușețel, rădăcina de odolean și rădăcina de ciuboțica cucului, din care se ia în lucru 3%;

– frunzele de digitală din care se utilizează 0,5%;

– rădăcina de ipeca din care se folosește 0,25%.

În ceea ce privește tincturile, F.R. X prevede un raport de produs vegetal și solvent 1:10 în cazul produselor vegetale care conțin substanțe puternic active, respectiv un raport de 1:5 în cazul celorlalte produse vegetale.

Factori care depind de tehnologia de extracție

Agitarea

În stare de repaus, procesul de difuziune prin membrana celulară încetează, datorită stabilirii unui echilibru între concentrația soluției din celulele plantei și lichidul extractiv, care le înconjoară, fapt care impune agitarea repetată a amestecului de produs vegetal-solvent. Astfel se egalizează concentrația de principii active extrase, în tot lichidul extractiv.

– produsele vegetale care conţin saponine acide greu solubile în apă (rădăcina de primula, de saponaria) se vor umecta cu apă alcalinizată, adăugând 1 g hidrogenocarbonat de sodiu pentru 10 g produs vegetal.

Umectarea durează 5 minute, după care se adaugă cantitatea de apă prescrisă, încălzită la fierbere şi se lasă în contact timp de 30 minute. Se filtrează prin vată şi soluţia obţinută se completează la masa prevăzută prin spălare cu apă sau prin stoarcerea reziduului. Dacă soluţia extractivă rezultată depăşeşte 100 g se adaugă un amestec de 75 mg p-hidroxibenzoat de metil şi 25 mg p-hidroxibenzoat de propil, pentru fiecare 100 g soluţie extractivă rezultată.

Pentru prepararea infuziilor, sunt corespunzătoare infuzoarele de porţelan cu pereţii groşi, cu capac şi gradate în interior; ele asigură o răcire lentă a soluţiei extractive.

Decocţie. Se foloseşte pentru extragerea componentelor active din produsele vegetale care conţin ţesuturi lemnoase (rădăcini, rizomi, scoarţe, fructe coriacee). Se realizează în felul următor: produsul vegetal mărunţit se umectează cu apă distilată, folosind 3 ml de apă distilată pentru fiecare gram de produs vegetal. Excepţiile pentru umectare sunt valabile cu cele descrise la metode de infuzare. Se lasă în repaus 5 minute, după care se adaugă masa de apă distilată prescrisă, încălzită la fierbere şi se ţine în baia de apă timp de 30 minute. Soluţia fierbinte se filtrează prin vată şi se completează la masa prevăzută prin spălare cu apă sau prin stoarcerea reziduului. Dacă soluţia extractivă rezultată depăşeşte 100 g se adaugă un amestec de 75 mg p-hidroxibenzoat de metil şi 25 mg p-hidroxibenzoat de propil, pentru fiecare 100 g soluţie extractivă rezultată.

Pentru prepararea decocturilor, fiind prevăzută menţinerea pe baia de apă, se utilizează infuzoare metalice sau vase şi baloane de sticlă termorezistentă care asigură pe baia de apă atingerea rapidă a temperaturii menţionate.

Maceratele, infuziile şi decocturile se prepară numai pe bază de prescripţii medicale în care se asociază diferite substanţe medicamentoase, obţinându-se preparate complexe administrate cu lingura sau linguriţa, majoritatea de uz intern şi cu indicaţii terapeutice variate. Astfel, în afecţiuni ale căilor respiratorii, ca expectorante şi emoliente (macerate de alteea, infuziile de flori de tei, din rădăcina de primula); în afecţiunile cardiace (infuzia de frunze de digitală); ca sedative şi antispasmodice (decocturile de rădăcina de valeriana); ca tonic amar, eupeptic (decocturile de scoarţă de China); ca antiseptice şi diuretice în afecţiuni ale căilor urinare (decocturile de frunze de vitis ideaee); de uz extern cu acţiune calmantă şi dezinfectantă (infuzii de flori de muşeţel) etc.

Concentratele pentru soluţii extractive apoase sunt preparate după diferite metode şi servesc la prepararea de soluţii extractive apoase prin

Excepție fac următoarele plante:

– pentru rădăcina de odolean, rădăcina de ciubotica cucului și floarea de mușețel de 3%;

– pentru frunza de digitală de 0,5%;

– pentru rădăcina de ipeca de 0,25%.

Procedeul de extracție folosit este în funcție de natura produsului vegetal și a componentelor care trebuie extrase.

7.1.3. *Prepararea soluțiilor extractive apoase*

Macerare. Se folosește la extragerea principiilor active ușor alterabile la cald, în special mucilagii (rădăcina de nalbă, semințe de in). Se evită, astfel, extragerea substanțelor balast (de exemplu a amidonului, care prin încălzire formează o cocă de amidon, îngreunând extragerea mucilagiilor, în cazul produselor vegetale de nalbă) și obținerea unei soluții vâscoase. Macerarea conform F.R. X se realizează astfel: peste produsul vegetal mărunțit și spălat sub jet de apă se adaugă masa de apă prevăzută și se ține la temperatura camerei timp de 30 minute, agitând de 5–6 ori. Lichidul se decantează și se filtrează prin vată. Filtratul se completează la masa prevăzută prin spălarea reziduului cu apă, fără a presa. Dacă soluția extractivă rezultată depășește 100 g se adaugă un amestec de 75 mg p-hidroxibenzoat de metil și 25 mg p-hidroxibenzoat de propil, pentru fiecare 100 g soluție extractivă rezultată.

La prepararea maceratelor, se pot utiliza vase de sticlă, pahare Berzelius, vase de porțelan cu gâtul larg, închise cu capace potrivite, infuzoare de porțelan sau de tablă smălțuită.

Infuzare. Se folosește la extragerea componentelor active din produsele vegetale care conțin țesuturi friabile (flori, frunze, ierburi). Se realizează în felul următor: produsul vegetal mărunțit trebuie în prealabil umectat. În general se utilizează apă distilată, și anume 3 ml de apă distilată pentru fiecare gram de produs vegetal. Excepție:

– produsele vegetale cu conținut de uleiuri volatile (de exemplu: flori de mușețel), care se umectează cu 0,5 ml alcool diluat. Florile de tei, care conțin uleiuri volatile, dar pe lângă acestea și mucilagii, care s-ar precipita în prezența alcoolului, de aceea, florile de tei se vor umecta cu apă distilată;

– frunzele de digitală nu se umectează, ci se tratează direct cu apa fierbinte, pentru a evita hidroliza glicozidelor cardiotonice;

– produsele vegetale care conțin alcaloizi se vor umecta cu apă acidulată (acid citric, acid clorhidric, acid tartric), cantitatea acidului adăugat fiind egal cu conținutul în alcaloizi a produsului vegetal luat în lucru. Excepție: scoarța de China (din care întotdeauna se prepară decoct!!!) la care se adaugă 1,5 ml acid clorhidric pentru 1 g alcaloizi;

Pentru prepararea tincturilor se folosesc produse vegetale uscate. Preparatele obținute din produse vegetale proaspete, prin extracție cu alcool, se numesc alcooluri și se utilizează frecvent în homeopatie.

7.2.3. *Prepararea tincturilor*

Produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă este supus, dacă este cazul, unei prealabile degresări. Solventul folosit la extracție este, în general, alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat. Se pot folosi și alte concentrații ale alcoolului sau amestecuri de solvenți prevăzuți în monografia respectivă. Raportul între masa produsului vegetal și a solventului de extracție este de 1:10 (m/m), pentru tincturile preparate din produse vegetale care conțin substanțe puternic active și de 1:5 (m/m), pentru tincturile preparate din alte produse vegetale. Tincturile care au o stabilitate redusă se prepară prin rezolvarea extractelor uscate sau prin diluarea extractelor fluide. F.R. X prevede trei metode de preparare a tincturilor: macerare, macerare repetată și percolare.

Metode de preparare a tincturilor:

a) **Macerarea**

Macerarea simplă

Metoda este oficinală în F.R. X și constă în următoarele: peste produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă solventul sau amestecul de solvenți prevăzut într-un vas bine închis. Se ține la temperatura camerei timp de zece zile, agitând de 3–4 ori pe zi. Lichidul extractiv se decantează și reziduul se presează. Lichidele extractive reunite și omogenizate se lasă să sedimenteze la 5–10°C timp de 6 zile și se filtrează, evitând pierderile prin evaporare. Pe o probă filtrată se determină principiile active și, dacă este cazul, se diluează cu solvent la concentrația prevăzută.

Presarea reziduului se face cu ajutorul diferitelor prese de tincturi. Modelele cele mai des întrebuințate în farmacie sunt presele cu șurub care sunt construite dintr-un vas cilindric din metal, cu peretele perforat. Acest cilindru este așezat pe un suport, care are un jgheab, în care se adună lichidul presat și se scurge în vasul colector. Presarea în interiorul acestui cilindru se realizează cu ajutorul unui ax cu șurub, care împunge un disc rezistent în jos. Strângerea șurubului presei se face la anumite intervale de timp așa încât viteza de scurgere a lichidului să fie lentă.

Macerarea ca operațiune are unele particularități:

– durata operației, care este de 10 zile, perioadă necesară pentru îmbibarea produsului vegetal și extragerea substanțelor active prin procesul difuziunii;

– vasul în care se face extracția trebuie să fie bine închis, pentru a evita pierderile de solvenți;

diluare cu apă. Condiția utilizării acestor concentrate este ca soluțiile obținute din concentrate să aibă același conținut în substanțe active ca și preparatele obținute prin metodele obișnuite. În F.R.VII existau 4 astfel de concentrate și anume: alteea, ipeca, specii pectorale și primula, acestea fiind preparate prin macerare repetată a produselor vegetale inițial cu apă rece, apoi cu apă fierbinte, reunirea soluțiilor extractive obținute și concentrarea lor până la consistența solidă. S-au făcut propuneri pentru prepararea de soluții extractive apoase liofilizate, de exemplu de frunze de mentă, flori de mușețel etc. Se prepară prin uscarea soluțiilor extractive prin liofilizare, obținându-se liofilizate care prezintă avantajul unui timp de conservare nedefinit cu menținerea neschimbată a conținutului în substanțe active. Prin simpla adăugare de apă în raporturi precizate, se pot obține „ex tempore" soluțiile extractive.

7.1.4. *Caractere și control. Conservare*

F.R. X menționează că soluțiile extractive apoase sunt lichide limpezi sau slab opalescente, cu mirosul, culoarea și gustul caracteristice componentelor extrase din produsul vegetal. Deoarece soluțiile extractive apoase conțin pe lângă substanțe active, diferite substanțe balast (substanțe amilacee, pectine, albumine vegetale etc.) ele sunt ușor invadate de microorganisme. Din acest motiv se prepară la nevoie, în cantități mici și se păstrează la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și se adaugă conservanți prevăzuți de F.R. X. Pe eticheta acestor preparate se precizează, pe lângă modul de administrare, data și semnătura preparatorului, ***„A se păstra la rece!", „A se agita înainte de folosire!"*** și masa totală pe recipient.

7.2. Soluții extractive alcoolice. Tincturi. Tincturae (F.R. X)

7.2.1. *Generalități*

DEFINIȚIE

Tincturile sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice, obținute prin extracția produselor vegetale. Denumirea de tinctură, derivă de la cuvântul latin ***tingere*** = a colora.

7.2.2. *Formularea tincturilor*

Spre deosebire de soluțiile extractive apoase, tincturile reprezintă forme farmaceutice industriale, cu o concentrație mare de principii active, exact dozate, având o stabilitate mai mare, de 1–2 ani.

cules, la partea inferioară. Tot agitare mecanică se realizează prin turboextracție, care efectuează tot la temperatură normală, în recipiente de metal inoxidabil, cu pereți dubli, capac și în interior cu un agitator de mare turație 10.000–12.000 turații/minut, format din 2–4 cuțite, în loc de palete. Aceste cuțite sunt fixate pe axul agitatorului, cu o înclinație care în timpul funcționării aparatului provoacă turbulență și asigură, astfel omogenitatea amestecului de produs vegetal și solvent. Deși extracția are loc la temperatura normală, amestecul agitat se încălzește, ca urmare a acțiunii mecanice, de aceea prin pereții dubli ai turbo-extractorului circulă un lichid de răcire;

– *agitare prin vibrații electro-magnetice:* procedeul numit vibro-extracție, se efectuează prin utilizarea de vibrații electro-magnetice de mare frecvență și mică amplitudine. Vibroextractorul este format dintr-un recipient de metal inoxidabil, închis cu capac, în care se introduce amestecul drog/solvent. La partea superioară a utilajului se află un dispozitiv care produce vibrații electromagnetice de 50 Hz. La acesta se montează un ax, prevăzut la partea inferioară cu un disc sau un con din metal inoxidabil, cu perforații. În timpul funcționării, acesta produce o turbulență, agitând amestecul, produsul vegetal fiind parțial sfărâmat. Extracția este accelerată prin agitare, datorită vibrațiilor și fenomenului de cavitație. Avantajul metodei de vibroextracție constă în faptul că nu se produce căldură;

– *agitare cu ajutorul ultrasunetelor:* în acest caz, amestecul produs vegetal/solvent este supus unei agitări puternice prin intermediul ultrasunetelor, care accelerează extracția;

– *agitare prin forță centrifugală:* se realizează în extractorul centrifugal. Amestecul de produs vegetal și solvent este introdus în interiorul unei tobe centrifugale, se lasă la macerat timpul prevăzut, după care se supune extracției, prin acționarea centrifugei (1.400 turații/minut). Solventul străbate produsul vegetal, sub acțiunea forței centrifuge, și apoi, prin pereții perforați ai tobei centrifuge este colectat sau adus din nou în toba de centrifugare, operația repetându-se.

b) **Percolarea**

Este a treia metodă oficinală din F.R. X. Prin acest procedeu de extracție, care se aplică frecvent în industrie, se obțin cele mai bune randamente.

Denumirea de percolare provine de la cuvintele din limba latină: ***per*** = prin și ***colare*** = a curge picătură cu picătură. Se mai utilizează și denumirea de lixiviere, termen care provine din cuvântul latin: ***liscivius*** = leșie de cenușă, după procedeul de obținere a leșiei (soda din cenușa plantelor), în antichitate, descris de Aristotel (350 î.e.n.).

– unele farmacopeei recomandă ca procesul de extracție să se facă ferit de lumină pentru a evita reacțiile catalitice sau schimbările de culoare;

– pentru a favoriza extracția, respectiv difuziunea principiilor active, se prevede agitarea de 3–4 ori pe zi a amestecului, prin care se înlocuieşte stratul de solvent concentrat cu solvent neîncărcat cu principii active;

– soluția extractivă după presare se lasă în repaus 6 zile la rece timp în care are loc o separare a substanțelor balast extrase.

Deoarece macerarea simplă nu conduce la randamente satisfăcătoare, au fost propuse metode de epuizare a produsului vegetal, în două sau mai multe faze, procedee numite de macerare repetată, care poate fi, deci, macerare dublă sau multiplă.

Macerarea repetată

Este a doua metodă oficinală în F.R. X şi se realizează astfel: peste produsul vegetal, adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă succesiv părți egale din volumul total de solvent prevăzut şi se ține la temperatura camerei, într-un vas bine închis. Lichidul extractiv se separă, produsul vegetal se presează şi se adaugă porțiunea următoare de solvent. Lichidele extractive reunite şi omogenizate se lasă să sedimenteze la 5–10°C timp de 6 zile şi se filtrează, evitând pierderile prin evaporare. Pe o probă filtrată se determină principiile active şi, dacă este cazul, se diluează cu solvent la concentrația prevăzută.

În funcție de fracțiunile de lichide utilizate, macerarea poate fi dublă, triplă sau multiplă.

Macerarea circulantă

Produsul vegetal se introduce într-un săculeț de tifon ce se suspendă în straturile superioare ale solventului. Pe măsură ce se produce extracția, porțiunea de solvent din jurul săculețului va avea o densitate mai mare şi tendința de a se depune la fundul flaconului. În acelaşi timp se deplasează în partea superioară porțiuni de solvent pur sau mai diluat. Extracția se face în mod asemănător cu procedeul de dizolvare per descensum.

Macerarea prin agitare

– *agitare mecanică:* se realizează cu ajutorul extractorului cu agitare mecanică, care este format dintr-un recipient cilindric vertical, prevăzut la partea superioară cu o gură de încărcare, pentru solvent şi produs vegetal, sub care se găseşte o sită metalică, o gură de descărcare şi un agitator mecanic cu palete. Produsul vegetal supus extracției se plasează pe placa perforată, prevăzută cu sită metalică. Solventul pătrunde prin partea superioară, trece prin produsul vegetal, iar lichidul extractiv este

fracțiune, 300 g a doua fracțiune și 200 g a treia fracțiune. Cele trei fracțiuni se introduc în trei percolatoare de capacități diferite. Prima porțiune de 500 g se extrage în primul percolator, se separă primele 200 g percolat fiind porțiunea cea mai concentrată. Se continuă percolarea și se colectează încă 3 fracțiuni a câte 300 g soluție extractivă. Cu aceste trei percolate reunite se continuă extracția în cel de al doilea percolator a fracțiunii de 300 g produs vegetal. Prima porțiune de 300 g percolat se separă și se continuă operațiunea colectându-se încă 3 fracțiuni de 200 g soluție extractivă, care servesc în ordinea recoltării la extracția fracțiunii de 200 g din cel de al treilea percolator. Din acest percolator se culege o singură fracțiune de 500 g. Se reunesc cele trei capete de percolare, obținându-se 1.000 g extract fluid. Se obține un total extractiv în cantitate egală cu produsul vegetal supus extracției. După acest principiu, în industrie se lucrează în mai multe percolatoare, plasate în serie, realizându-se o extracție în curent continuu și contact multiplu. Produsul vegetal este repartizat într-o baterie formată din 3–12 percolatoare plasate în serie. Atât produsul vegetal mărunțit cât și solventul sunt introduse pe la partea superioară a extractorului. De la fiecare percolator se colectează numai capul de extracție, restul lichidelor sunt conduse la următorul percolator și folosite drept lichid de extracție.

Diacolarea

Această metodă utilizează acțiunea presiunii. Produsul vegetal este introdus în percolatoare cilindrice, cu diametru mic, sub formă de coloane foarte înalte, plasate în serie; solventul este forțat să pătrundă în extractor, de sus în jos, sub presiune.

Evacolarea și mulcolarea

Ambele metode de extracție utilizează acțiunea vidului.

În cazul evacolării, produsul vegetal și solventul sunt introduse, pe la partea superioară, într-o coloană cilindrică înaltă, cu diametru mare, numită evacolator, iar lichidul extractiv este aspirat, pe la partea inferioară, cu ajutorul vidului.

Mulcolarea reprezintă o modificare a evacolării, prin folosirea unei baterii de evacolatoare, plasate în serie, până la 12 tuburi, în care se introduce produsul vegetal, iar solventul circulă simultan, prin toate coloanele. Lichidul extractiv este aspirat pe la partea inferioară, cu ajutorul vidului.

Extracția în contra-curent

În acest procedeu de extracție are lor deplasarea atât a solventului cât și a produsului vegetal, și anume, solventul parcurge un drum invers celui parcurs de produsul vegetal.

Prin percolare se urmăreşte epuizarea progresivă a produsului vegetal cu solvent, prin scurgere lentă, a solventului în material, ceea ce face posibilă o extracţie totală. Lichidul extractiv obţinut este numit percolat.

Conform monografiei Tincturae din F.R. X se realizează în felul următor: produsul vegetal respectiv se aduce la gradul de mărunţire prevăzut în monografia respectivă. În continuare, pentru fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 0,5 ml din solventul prevăzut, se amestecă şi se lasă la temperatura camerei timp de 3 ore, într-un vas bine închis. Se trece prin sita I şi se introduce în percolator, presând uşor, se adaugă treptat solvent, până când acesta începe să curgă prin robinetul inferior deschis, iar deasupra amestecului se mai află un strat de lichid. Robinetul se închide, se lasă în repaus timp de 24 ore, apoi se începe percolarea. Viteza de percolare trebuie astfel reglată încât în 24 ore să se obţină 1,5 g soluţie extractivă pentru fiecare gram de produs vegetal. Pe toată perioada extracţiei produsul vegetal trebuie să fie acoperit cu solvent. Percolarea se efectuează până se obţine masa de tinctură prevăzută în monografia respectivă, se lasă în repaus la temperatura de 5–10°C timp de 6 zile şi se filtrează.

Pe o probă filtrată se dozează conţinutul în principii active şi, dacă este cazul, se diluează cu solventul respectiv la concentraţia prevăzută.

Percolarea pe scară mică utilizează percolatoare de formă cilindrică, conică, dar mai ales cilindro-conică, confecţionate din sticlă, mai rar porţelan, fie din oţel inoxidabil. Percolatorul de formă cilindro-conică este prevăzut cu un tub de scurgere, cu robinet. Un percolator clasic are o capacitate de 2 litri, în care se pot percola 500 g produs vegetal (fig. 42).

În industrie se utilizează percolatoare tot de formă cilindro-conică, din material inoxidabil, cu o capacitate maximă de 600–700 litri.

În scopul măririi randamentului de extracţie şi folosirii unor cantităţi mai mici de solvent, s-au propus diferite modificări ale percolării, metode care se aplică industrial şi care au la bază extracţia fracţionată, în mai multe percolatoare (numite şi extractoare, difuzoare), plasate în serie (baterie de extractoare), realizându-se un contact multiplu.

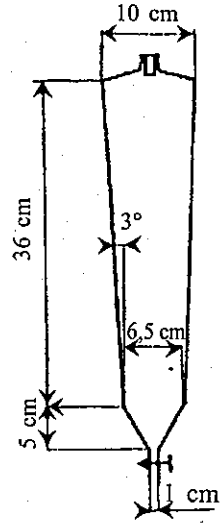


Fig. 42. – *Percolator de laborator.*

Repercolarea

Se mai numeşte percolare fracţionată şi se utilizează mai ales la prepararea extractelor fluide şi constă din următoarele: 1.000 g produsul vegetal mărunţit se împarte în trei fracţiuni: 500 g prima

Ca şi tincturile, extractele vegetale nu se utilizează decât prelucrate într-o formă farmaceutică; ele pot intra în compoziţia unor forme magistrale şi industriale, pentru uz intern sau extern, lichide, semisolide sau solide.

7.3.3. *Prepararea extractelor vegetale*

F.R. X prevede următoarele: produsul vegetal adus la gradul de mărunţire prevăzut în monografia respectivă este supus, dacă este cazul, unei prealabile degresări. Solvenţii folosiţi la extracţie sunt: apa acidulată sau apa alcalinizată, alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat, eterul etc.

Prepararea extractelor fluide se efectuează prin macerare, macerare repetată sau prin percolare, conform prevederilor de la monografia Tincturae şi cu următoarele precizări: La prepararea extractelor fluide prin percolare se folosesc 100 g produs vegetal din care se obţine separat o primă fracţiune de 80 g lichid extractiv. Se continuă percolarea până la epuizarea completă a produsului vegetal. Percolatele astfel obţinute se concentrează, sub presiune redusă, la o temperatură care să nu depăşească 50°C până la îndepărtarea solventului de extracţie. Reziduul se dizolvă în prima fracţiune şi se completează cu acelaşi solvent la 100 g sau la concentraţia în principii active prevăzută. Extractele obţinute se lasă la temperatura de 5–10°C timp de 6 zile şi se filtrează, evitând pierderile prin evaporare.

Prepararea extractelor moi şi uscate se efectuează prin supunerea soluţiilor extractive, obţinute prin macerare, macerare repetată sau prin percolare, la diferite tratamente pentru îndepărtarea substanţelor balast şi concentrarea prin distilare sub presiune redusă la o temperatură care să nu depăşească 50°C. În cazul extractelor moi, soluţiile extractive se concentrează până la obţinerea unei mase vâscoase care conţine cel mult 20% materii volatile. În cazul extractelor uscate, după îndepărtarea solventului de extracţie prin distilare, reziduul se usucă în vid, la o temperatură care să nu depăşească 50°C, până la obţinerea extractului uscat care conţine cel mult 5% materii volatile. Extractele moi şi uscate care conţin principii foarte active se dozează şi se aduc prin diluare cu pulberi inerte, solubile şi nehigroscopice, la concentraţia în principii active prevăzută.

Pentru concentrarea soluţiei extractive, în principiu aparatele sunt constituite dintr-un recipient de evaporare prevăzut cu manta de încălzire reglabilă (de obicei electrică), un refrigerent, un spărgător de spumă, un recipient de colectare, o sursă de vid şi un manometru, care indică presiunea din interiorul recipientului de evaporare. Pentru concentrarea extractelor fluide se utilizează instalaţii mai moderne – evaporatoare rotative (fig. 43), fabricate din sticlă termorezistentă sau metal inoxidabil, cu capacitatea de aproximativ 100 litri.

Extracția în curent continuu

Principiul acestei metode constă în percolarea cu un solvent volatil. Instalațiile funcționează pe principiul aparatului Soxhlet. Produsul vegetal mărunțit se introduce în extractor (partea de mijloc a instalației), se adaugă solventul şi se macerează 24 ore. Lichidul extractiv se scurge în evaporator, unde se încălzeşte. Vaporii de solvent pătrund în condensator, de aici în colector şi mai departe în extractor, ca distilat. Circulația solventului se efectuează de 10–15 ori, până la epuizarea produsului vegetal.

7.2.4. *Caractere şi control. Conservare*

F.R. X precizează că tincturile sunt lichide limpezi, colorate, cu mirosul şi gustul caracteristic componentelor produsului vegetal din care s-au preparat şi solventului folosit la extracție. Prin diluare cu apă, unele tincturi devin opalescente sau se tulbură.

Conform F.R. X tincturile se conservă în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină. Tincturile a căror masă este mai mare de 250 g se conservă la temperaturi cuprinse între 8°C şi 15°C. Dacă prin păstrare tincturile formează sedimente se foloseşte lichidul decantat cu condiția ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

7.3. Extracte vegetale. Extracta (F.R. X)

7.3.1. *Generalități*

DEFINIȚIE

Extractele vegetale sunt preparate farmaceutice fluide, moi sau uscate, obținute prin extracția produselor vegetale cu diferiți solvenți, urmată de evaporarea parțială sau totală a solventului şi aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentrația sau la consistența prevăzută.

7.3.2. *Formularea extractelor vegetale*

Dependent de consistență pot fi: extracte fluide, extracte moi care conțin cel mult 20% materii volatile, extracte uscate care conțin cel mult 5% materii volatile.

Extractele, ca şi tincturile sunt forme farmaceutice industriale. Ele au o concentrație în principii active mai mare decât soluțiile extractive apoase sau tincturile, exact dozată şi o stabilitate mare; se păstrează 2 ani.

– nebulizator sau atomizor prin pulverizare sau nebulizare (atomizare) (fig. 45).

Uscarea se realizează prin pulverizarea lichidului extractiv sub presiune (30–200 atmosfere) sau prin injectarea sau prin centrifugarea pe discuri care se rotesc cu o viteză mare (viteza de rotație fiind mare 5.000–20.000 turații/minut). Discurile sunt prevăzute cu duze foarte fine prin care lichidul este forțat să treacă, răspândindu-se sub formă de ceață fină. Uscarea în aceste aparate este instantanee, datorită aerului încălzit la cca 150°C care se ridică de jos în sus prin această ceață. Căldura necesară evaporării lichidului, răceşte particulele solide la 20°C. Prin acest procedeu solventul se pierde.

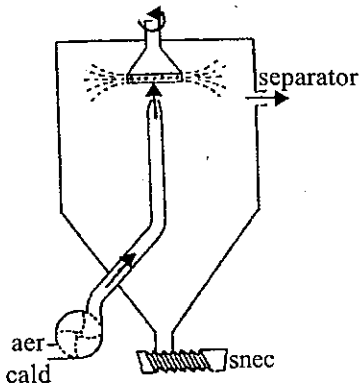


Fig. 45. – *Nebulizator cilindro-conic, cu aer cald, care funcționează prin centrifugare* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

7.3.4. *Caractere şi control. Conservare*

Extractele fluide sunt lichide limpezi, colorate, cu mirosul şi gustul caracteristice componentelor produsului vegetal din care s-au preparat. Sunt miscibile cu solventul folosit la preparare; se tulbură prin diluare cu apă.

Extractele moi sunt preparate vâscoase, semisolide, colorate, cu aspect uniform (întinse pe o placă nu trebuie să prezinte particule solide).

Extractele uscate se prezintă sub formă de pulberi, cu aspect uniform, sub formă de lamele sau de masă spongioasă care se pulverizează uşor; sunt higroscopice.

Extractele moi şi uscate sunt aproape complet solubile în solventul folosit la preparare.

Extractele pot suferi o serie de modificări pe parcursul preparării, concentrării, conservării. Alterările lor depind şi de natura solventului folosit la preparare, a produsului vegetal şi a consistenței.

F.R. X precizează că extractele se conservă în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, la 8–15°C. Farmacopeea prevede că extractele fluide, prin păstrare, pot forma sedimente. În acest caz se foloseşte lichidul decantat cu condiția ca aceasta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

Extractele fluide se mai pot prepara şi prin dizolvarea extractelor uscate şi aducerea la concentrația în principii active prevăzută.

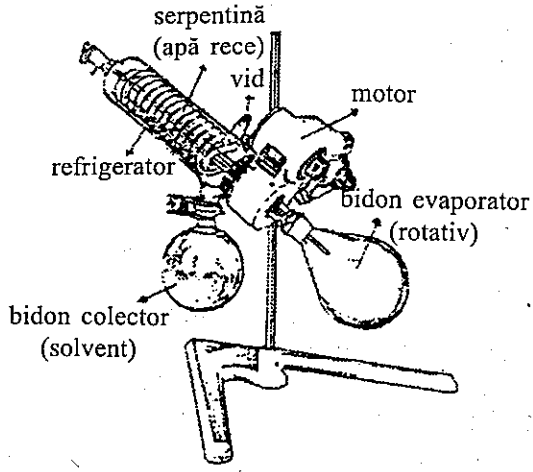


Fig. 43. – *Evaporator rotativ de laborator pentru concentrarea soluțiilor extractive* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

Evaporatorul rotativ funcționează sub presiune redusă și evaporarea solventului se efectuează în flux lamelar de lichid. Aparatul este alcătuit dintr-un recipient evaporator rotativ, un refrigerent, un recipient colector pentru solvent, o sursă de vid și un sistem de reglare a vitezei de rotație a recipientului. Recipientul evaporator este fixat într-o poziție înclinată, într-un sistem de încălzire electrică; el se rotește continuu, cu o viteză calculată.

Pentru concentrarea soluțiilor extractive s-a propus și o metodă de congelare, prin răcirea treptată a lichidului extractiv, separarea gheții formate și apoi evaporarea în vid, sub temperatura de 30°C. Se evită astfel inactivarea prin căldură, dar se pot pierde aproximativ 10% din principii active, care rămân în gheață.

Evaporarea soluțiilor extractive se efectuează numai până la o anumită concentrație, la faza de extract moale, după care amestecul vâscos se supune uscării, pentru obținerea extractelor uscate. Uscarea poate fi realizată în:

– etuvă cu vid, prezentând dezavantajul că funcționează discontinuu, au un randament relativ mic și necesită multă manoperă;

– uscătoare cu valțuri (fig. 44), care sunt formate din unul sau doi cilindri metalici, încălziți în interior fie cu vapori de apă, fie electric. Extractul prelucrat trebuie să fie destul de fluid pentru a forma pe suprafața de contact un strat foarte subțire. Valțurile au o mișcare de rotație lentă (7–8 turații/minut), astfel uscarea durează în medie 8 secunde, ceea ce nu permite alterarea principiilor active;

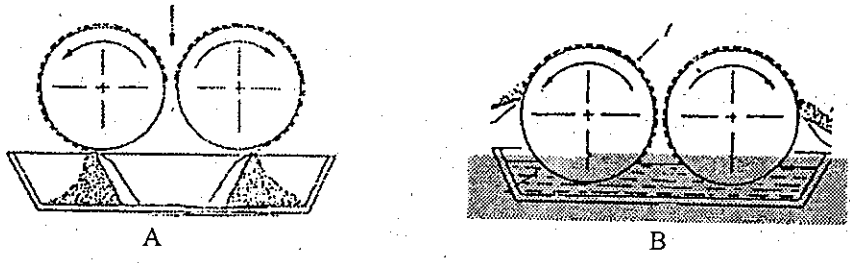


Fig. 44. – *Uscător cu valțuri* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

Johan Daniel Major (1634–1693) a folosit o seringă de argint gradată pentru a măsura volumul de lichid injectat. Datorită insuficientelor cunoştinţe de fiziologie şi bacteriologie, multe încercări au condus la numeroase accidente.

Louis Pasteur, în anul 1858, a evidenţiat existenţa microorganismelor şi a studiat tehnica de sterilizare a medicamentelor injectabile.

Robert Koch aplică sterilizarea cu aer cald şi cu vapori de apă, iar C. Chamberland inventează filtrul care-i poartă numele (pentru filtrare bacteriană).

În anul 1853, Charles Gabriel Pravaz, chirurg francez, a conceput seringa din metal şi sticlă, sub forma ei actuală, iar în anul 1856, Sir Alexander Wood, din Edinburgh, administrează o soluţie de sulfat de atropină, cu acest nou instrument. Seringa a fost perfecţionată de A. Wood, Luer şi alţii.

În anul 1890, literatura medicală a început să noteze importanţa sterilizării atât a seringii cât şi a soluţiei injectabile.

În anul 1920, s-au introdus în laboratoarele industriale şi flacoanele multidoze, din care se pot preleva, treptat, cantităţile necesare de medicament, fără contaminare (insulina).

În anul 1923, Florence Siebert a pus în evidenţă contaminarea apei distilate cu pirogene.

Prima farmacopee care oficializează preparatele injectabile, în anul 1908, este Codexul francez.

Preparatele injectabile sunt oficializate de F.R. IV, în anul 1926, prin două monografii, în ed. a V-a (1943), apare prima monografie de generalităţi: Injectabilia, care îşi schimbă denumirea în Injectiones, în ed. a IX-a, iar ed. a X-a (1993) prevede denumirea de „Iniectabilia".

AVANTAJE

Avantajele formei:

– dozaj exact al substanţelor medicamentoase;

– rapiditate de acţiune: efect imediat şi chiar instantaneu în cazul căii i.v., mai ales în urgenţe;

– modificarea timpului de acţiune a medicamentului injectat, în funcţie de calea de administrare şi de gradul de dispersie a substanţei: efect instantaneu, cu o durată de câteva minute sau de acţiune de câteva săptămâni;

– evitarea unor efecte secundare: tulburări gastro-intestinale, care apar după administrarea orală;

– evitarea inactivării unor substanţe de către sucurile digestive (penicilina) sau micşorarea activităţii (insulina);

– posibilitatea administrării unor medicamente care nu sunt absorbite în intestin (vitamina B_{12}, heparina);

– administrarea la pacienţii în stare de inconştienţă, stare de vomă.

CAPITOLUL 4

Forme farmaceutice sterile

1. Preparate injectabile. Iniectabilia (F.R. X)

1.1. Generalităţi

DEFINIŢIE

Preparatele injectabile sunt soluţii, suspensii, emulsii sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un solvent steril înainte de folosire; sunt repartizate în fiole sau în flacoane şi sunt administrate prin injectare (F.R. X). În grupa medicamentelor injectabile se includ şi comprimatele pentru soluţii injectabile, livrate în flacoane sterilizate, care se dizolvă înainte de aplicare sau se administrează ca implante.

Medicamentele injectabile fac parte din categoria medicamentelor parenterale. Denumirea „parenteral" provine din limba greacă, de la cuvintele ***par*** = în afară de şi ***enteron*** = intestin, termen ce desemnează medicamentele care ocolesc tractul gastrointestinal sau de la cuvântul grecesc ***parenthitenai*** = a injecta, înţelegându-se prin aceasta o grupă delimitată de medicamente, care se administrează prin injectare, în cea mai mare parte, cu ajutorul seringii sau prin implantare.

ISTORIC

Observaţiile de început asupra înţepăturilor de insecte şi muşcăturilor de şarpe au sugerat că substanţele pot fi introduse în organism prin înţeparea pielii. Primele preocupări finalizate în studii experimentale apar odată cu descoperirea circulaţiei sanguine, la începutul secolului al XVIII-lea de către William Harvey (1616), fizician şi fiziolog englez. Astfel, primele administrări prin injectare, la câine, a unor lichide ca: bere, soluţii de vin, lapte, au fost efectuate de Sir Christopher Wren (1632–1723).

– *soluții în cosolvenți;*
– *cu vehicul vâscos.*

După modul de condiționare pot fi:
– *multidoze;*
– *în doză unică.*

După durata de acțiune pot fi:
– *cu efect rapid;*
– *cu acțiune prelungită.*

1.2. Formularea preparatelor injectabile

Toate **substanțele medicamentoase** utilizate pentru prepararea medicamentelor injectabile care se introduc direct în circulația generală trebuie să îndeplinească condițiile prevăzute de farmacopee sau normele în vigoare, să fie de o puritate excepțională din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic. Pentru unele substanțe destinate preparării medicamentelor injectabile, farmacopeele prevăd sorturi comerciale speciale, cu exigențe deosebite, înscrise în monografii, cum este cazul glucozei, cu mențiunea „pro injectione". Prezența în medicamente a unor impurități chimice, care nu au importanță la administrarea orală, poate duce la apariția de precipitate, colorații, degradări, care apar în timpul sterilizării preparatului. O altă problemă importantă este cunoașterea cu precizie a conținutului substanțelor active, în special, a celor a căror greutate moleculară variază dependent de apa de cristalizare (de exemplu: glucoza, sulfatul de magneziu, clorura de calciu etc.).

Solvenții folosiți la prepararea medicamentelor injectabile:

– ***apa distilată pentru preparate injectabile*** *(Aqua destillata ad iniectabilia* – F.R. X), care este apa destinată preparării medicamentelor administrate pe cale parenterală dizolvării pulberilor pentru preparate injectabile sau diluării preparatelor concentrate pentru administrare parenterală, în momentul folosirii. Apa distilată pentru preparate injectabile se obține din apa potabilă sau apa distilată, într-un aparat din sticlă neutră, din cuarț sau dintr-un metal potrivit. Aparatul de distilare trebuie să fie corect folosit, iar colectarea și conservarea apei distilate pentru preparate injectabile trebuie astfel făcute încât să se prevină orice contaminare. Apa distilată pentru preparate injectabile trebuie să corespundă prevederilor din monografia „Aqua destillata ad iniectabilia", verificând sterilitatea și absența substanțelor pirogene. Substanțele pirogene sunt produși de secreție a microorganismelor sau componente ale peretelui celular al bacteriilor gram negative (endotoxine). Din punct de vedere al structurii sunt lipopolizaharide, care în cantități de ordinul

DEZAVANTAJE

– modul de administrare traumatizant, durere la locul de injectare, eventual iritații locale;

– condiții speciale de fabricare, tehnologie complexă și costisitoare;

– unele preparate irită anumite țesuturi putând provoca necroză;

– administrarea necesită personal medical și trebuie efectuată în condiții aseptice cu instrumente sterile.

CLASIFICARE

După locul de administrare pot fi:

– *intradermice (i.d.),* se aplică medicamentele mai ales în scopuri diagnostice, în cantități mici (sub 1 ml), seruri, vaccinuri;

– *subcutanat (s.c.),* se administrează soluții și suspensii apoase. Absorbția este destul de rapidă. Substanțele care au greutate moleculară sub 20.000 trec direct în sânge, iar moleculele mai mari trec prima dată în sistemul limfatic. Soluțiile trebuie să fie izotonice, izohidrice, să nu irite țesuturile;

– *intramuscular (i.m.),* se pot administra soluții și suspensii apoase, soluții și suspensii uleioase, preparate vâscoase apoase. Absorbția soluțiilor apoase este mai rapidă decât la injecțiile subcutanate. Preparatele trebuie să corespundă credințelor semnalate la soluțiile subcutanate;

– *intravenos (i.v.),* se pot administra soluții apoase, emulsii U/A. Aceste preparate au acțiunea cea mai rapidă. Soluțiile nu pot fi hipotonice (provoacă hemoliză);

– *intracardiac;*

– *intraocular;*

– *intraarterial;*

– *intraarticular;*

– *intrarahidian sau intralombar,* se folosesc mai ales pentru anestezii în caz de intervenții chirurgicale, când soluția este injectată în canalul cefalorahidian;

– *intrasternal;*

– *peridural.*

După gradul de dispersie pot fi:

– *soluții;*

– *suspensii;*

– *emulsii;*

– *pulberi;*

– *comprimate.*

După natura vehiculului pot fi:

– *soluții apoase;*

– *soluții uleioase;*

• *Lactatul de etil,* se utilizează pentru dizolvarea unor hormoni steroizi;

• *N-beta hidroxietil lactamida,* este stabilizant şi solubilizant al tetraciclinei;

• *Dimetilacetamida,* este un mediator de dizolvare, cosolvent pentru a facilita dizolvarea substanţelor medicamentoase;

• *Dioxolanii,* sunt produşi de condensare ai glicerinei cu aldehide sau cetone. De exemplu: glicerin-formalul (în industrie se foloseşte la prepararea hemisuccinatului de hidrocortizon) şi glicerin-acetona.

– ***solvenţi nemiscibili cu apa:***

• *Uleiul de floarea-soarelui;*

• *Uleiul de ricin* (Ricini Oleum – F.R. X) folosit pentru dizolvarea horminilor steroizi;

• *Uleiul de măsline* (Oleum Olivarum);

• *Oleatul de etil,* lichid asemănător uleiurilor vegetale, dar cu vâscozitate mai mică şi cu proprietăţi dizolvante remarcabile, nu produce reacţii locale;

• *Carbonatul de etil,* este folosit pentru dizolvarea eritromicinei;

• *Mirisatul de izopropil,* folosit pentru dizolvarea hormonilor estrogeni;

• *Benzoatul de etil, benzoatul de benzil.*

Conform F.R. X la prepararea medicamentelor injectabile se pot folosi şi **substanţe auxiliare:**

– ***solubilizanţi,*** de exemplu: dimetilacetamidă, alcool, glicerină, Tween-uri, propilenglicol etc.;

– ***agenţi de suspensie:*** gelatină, metilceluloză, pectină, carboximetilceluloză;

– ***agenţi de emulsionare:*** Tween-uri, polietilenglicol 300 etc.;

– ***antioxidanţi,*** care au rolul de a proteja substanţele oxidabile. Antioxidanţi folosiţi pot fi:

• Reducători, de exemplu: bisulfit de sodiu, acid scorbic, tiouree;

• Antioxigen: progaline (esteri ai acidului galic), BHT (butilhidroxitoluen), BHA (butilhidroxianisol), tocoferoli (vitamina E) etc.;

• Sinergici: acid ascorbic, acid citric, acid tartric etc.

Se folosesc asociaţii de mai mulţi antioxidanţi, în concentraţii de 0,1–1‰.

– ***conservanţi antimicrobieni.*** Farmacopeea precizează că „soluţiile apoase injectabile care nu pot fi sterilizate în recipientul final se prepară pe cale aseptică şi pot conţine un conservant antimicrobian potrivit. Nu se admite adaosul conservanţilor antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile folosite într-un volum mai mare de 10 ml, indiferent de modul de administrare, precum şi în cazul soluţiilor care se administrează

microgramelor produc febră şi frisoane (denumirea de pirogen vine din limba greacă de la ***piros*** = foc şi ***genao*** = a genera, a naşte). În timpul distilării, formele vegetative ale microorganismelor sunt distruse, dar există posibilitatea ca sporii unor microorganisme rezistente să nu fie distruşi şi vaporii să îi antreneze în apa distilată. Sporii, în timp, trec în forme vegetative, care se înmulţesc şi produc substanţe pirogene. Deci chiar dacă apa distilată este recoltată în condiţii aseptice, tot nu o putem considera că este perfect sterilă. Dacă apa este folosită în timp de câteva ore de la distilare, nu este timp suficient pentru transformarea sporilor în forme vegetative şi la sterilizarea preparatului finit se distrug şi formele sporulate. Farmacopeea precizează că „Apa distilată proaspăt preparată, obţinute în laborator, este considerată apirogenă aproximativ 4 ore de la colectare". Conservarea apei distilate pentru preparate injectabile se realizează în recipiente de sticle, închise etanş;

– ***uleiul de floarea-soarelui neutralizat*** *(Helianthi oleum neutralisatum* – F.R. X), preparat prin neutralizarea acizilor graşi liberi din compoziţia uleiului cu carbonat de sodiu. Indicele de aciditate al uleiului neutralizat trebuie să fie cel mult 0,2. Farmacopeea precizează că „la prepararea soluţiilor injectabile uleioase şi a picăturilor pentru ochi se foloseşte uleiul de floarea-soarelui neutralizat şi sterilizat cu aer cald timp de 3 ore la 140°C. Se conservă în recipiente de capacitate mică, închise etanş, ferit de lumină.

– ***solvenţi miscibili cu apa:***

• *Alcoolul:* cel concentrat nu poate fi administrat pentru că irită puternic ţesuturile. În concentraţie până la 10–15%, alcoolul nu dă reacţii locale puternice, peste 10% sunt dureroase, dar pot fi încă administrate până la concentraţia de 30%;

• *Glicerina,* este folosită mai ales în scopul de a stabiliza substanţa medicamentoasă, a întârzia descompunerea hidrolitică. Până la 10% este bine tolerată, în concentraţie mai mare este iritantă;

• *Propilenglicolul,* este folosit la dizolvarea substanţelor greu solubile în apă sau care se descompun în apă. Soluţiile cu o concentraţie mai mare de 50–60% propilenglicol, produc iritaţii locale. Se întrebuinţează la prepararea soluţiilor de adrenalină, hormoni steroizi, derivaţi barbiturici (industria prepară soluţia de fenobarbital injectabil cu un amestec de propilenglicol + apă);

• *Glicofurolul,* este eter al polietilenglicolului cu alcool tetrahidrofurfurilic. Se întrebuinţează pentru substanţe ce hidrolizează sau se descompun în mediu apos, de exemplu: procaină, lidocaină etc.;

• *Polietilenglicolii* (PEG, Macrogola – F.R. X, Carbowax) cu greutatea moleculară medie de 200 şi 400 sunt folosiţi, dar la o concentraţie mai mare de 50% irită puternic ţesuturile, în concentraţie de 10–20% sunt bine toleraţi. Se utilizează mai mult ca şi cosolvenţi;

15–20 W. Dulapul se sterilizează prin spălare cu lichide dezinfectante şi prin punerea în funcţiune a lămpii germicide. Toate ustensilele necesare (linguri, pâlnii, cilindri gradaţi, balanţe, baloane, flacoane etc.) în prealabil sterilizate, se păstrează în permanenţă în acest dulap.

Pe scară industrială, spaţiile de producţie pentru preparatele injectabile trebuie să prezinte câteva compartimente distincte. Toate aceste compartimente trebuie să corespundă normelor tehnico-sanitare stabilite şi prevăzute în G.M.P. Pereţii încăperilor vor fi acoperiţi cu faianţă, până la 2 m de la bază, restul suprafeţelor, inclusiv plafonul, va fi vopsit în ulei sau derivaţi de vinil. Pardoseala va fi lucrată în ciment, cu înclinaţia şi scurgerea necesare pentru apă. Toate instalaţiile (electrice, de apă etc.) vor fi sub tencuială. Fiecare compartiment va fi dotat cu mobilierul şi echipamentul de fabricaţie strict necesare, specifice fiecărei faze de lucru, uşor de dezinfectat şi distanţat de la podea cu aproximativ 20 cm, prin picioare metalice, eventual pe rotile, pentru a facilita curăţenia şi dezinfecţia. Mesele de lucru trebuie să fie confecţionate din metal inox, dulapuri metalice cu geamuri glisante şi utilaje metalice sau alt material uşor de curăţat şi sterilizat. Toate compartimentele vor fi permanent întreţinute în condiţii de curăţenie riguroasă, pentru a evita contaminarea cu microorganisme, praf etc.; ele sunt prevăzute cu instalaţii de ventilaţie şi aerisire corespunzătoare şi unde este obligatoriu, cu dispozitive de filtrare laminară a aerului (zonele sterile).

Principalele compartimente sunt:

– compartimentul de recepţie şi depozitare a materiilor prime, recipientelor de condiţionare, ambalaje;

– compartimentul de intrare şi echipare a personalului. Personalul care lucrează în spaţiile nesterile va avea echipament de protecţie adecvat (halat, bonetă, mănuşi de cauciuc, cizme de cauciuc etc.). În blocul steril sau în compartimentul aseptic lucrează numai personalul strict necesar, care este bine instruit şi se află în bună condiţie de sănătate, îmbrăcat cu echipament de protecţie steril (halat, mască, bonetă, mănuşi de cauciuc, ochelari de protecţie, cizme sau huse sterile pentru încălţăminte). Înainte de echipare, personalul intră într-un vestiar, apoi în camera cu duşuri şi după baie, în alt vestiar, unde se îmbracă steril;

– compartimentul de curăţire şi spălare prevăzut cu spălătoare de capacitate mare din metal inoxidabil, pentru spălarea fiolelor, flacoanelor;

– compartimentul de uscare cuprinde etuve pentru sterilizarea recipientelor, a veselei, a ustensilelor;

– compartimentul de preparare şi păstrare a apei distilate este dotat cu mai multe distilatoare, cât şi cu recipiente pentru păstrarea apei distilate în condiţii de sterilitate;

– compartimentul de preparare a formelor sterile. Aceasta începe cu zona de cântărire, care se poate amplasa într-o încăpere separată, special destinată acestei operaţii, urmează operaţiile de dizolvare a

intracisternal, intracardiac, peridural, intraocular, intrarahidian, indiferent de volumul acestora". Conservanții antimicrobieni folosiți: alcool benzilic, p-hidroxibenzoat de metil și propil, tiomersal, fenol, nitrat de fenil-mercur etc.

1.3. Prepararea medicamentelor injectabile

Etapele preparării sunt:
– amenajarea și sterilizarea spațiului de lucru;
– pregătirea recipientelor, a fiolelor;
– prepararea propriu-zisă a soluțiilor, emulsiilor și suspensiilor injectabile;
– înfiolarea medicamentelor injectabile;
– închiderea recipientelor;
– sterilizarea;
– signarea fiolelor și ambalajelor.

Amenajarea spațiului de lucru

După cum precizează F.R. X „la preparare se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și biologice". Prin aceasta se înțelege atât amenajarea spațiului de lucru, cât și pregătirea recipientelor de ambalare. Pentru a evita impurificarea cu substanțe străine sau contaminarea cu microorganisme sau sporii acestora, în acest scop, atât unitățile mici cât și unitățile industriale au spații rezervate în mod special pentru prepararea soluțiilor injectabile, având dimensiuni corespunzătoare cu volumul de activitate al unității.

În farmaciile mici, unde nu există posibilitatea de a prepara injecțiile într-o cameră separată, asepsia se poate asigura folosind vitrine (boxe) sterile. Acestea pot avea forme diverse, dar în mod obișnuit au o mărime mică, în care operațiile sunt realizate cu ajutorul mănușilor etanșe fixate în pereți, fie cu ajutorul unui semi-scafandru, fie cu un mecanism cu comenzi date din exterior (fig. 46). În cazul, în care se lucrează în boxe sterile cu mâinile, sunt obligatorii spălarea și dezinfecția acestora; se utilizează apă și săpun care conține substanțe dezinfectante, după care se usucă în aer cald, steril și se aplică mănuși sterile. O vitrină sterilă trebuie să aibă pereții din sticlă sau din clorură de polivinil (P.V.C.), transparentă ca să permită vizualizarea operațiilor și pentru protecția operatorilor. În interiorul boxei, pe partea superioară se montează o lampă germicidă de

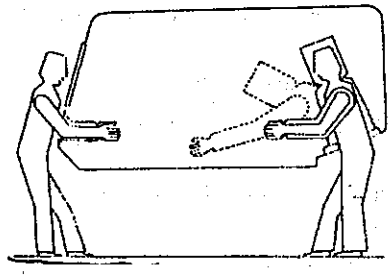


Fig. 46. – *Manipulare în boxe sterile* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

– să nu reacționeze cu medicamentul, cu care vine în contact direct;
– să nu permită difuzarea în sau prin recipient a unor materiale străine, care să ajungă în medicamentul injectabil;
– să asigure stabilitatea, sterilitatea, conservarea.

Recipientele folosite sunt:

a) **Recipiente de sticlă.**

Fiole

Sunt recipiente de sticlă, de formă variabilă, în general cilindrică, terminate cu o prelungire (gâtul, capilarul fiolei), la unul sau la ambele capete, care se închide prin fuziune și sudare la flacără. În fiole se introduce o singură doză de medicament. Conform STAS-ului 80-74 se cunosc trei tipuri de fiole (fig. 47).

– tip A, cu două variante: închisă (1) și deschisă (2, 3), ele prezintă formă cilindrică, cu fund plat și o tijă mai îngustă, care se prelungește la un capăt;

– tip B, sunt tot cilindrice, dar cu fundul rotund (4);

– tip C, este reprezentat de fiole efilate la ambele capete și sunt indicate mai ales pentru condiționarea soluțiilor buvabile (5, 6, 7).

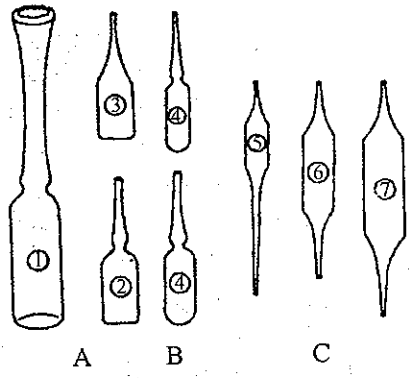


Fig. 47. – *Tipuri de fiole* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

Capacitatea fiolelor este de 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 și 50 ml și ea se referă la volumul de lichid care va fi administrat. Volumul real este mai mare decât volumul declarat pe fiolă, deoarece fiolele nu se umplu până la capilar; este necesară să rămână un volum de aer, pentru dilatarea lichidului în fiolă, în timpul sterilizării. Excesul de soluție injectabilă este necesar și pentru a compensa pierderile la administrare.

Pregătirea fiolelor constă în:

– tăierea fiolelor, care se poate realiza cu o pilă din oțel sau de carborund;

– spălarea fiolelor, se realizează cu apă distilată cu ajutorul unei pâlnii de separare, pusă în legătură cu un tub de sticlă efilat sau ac de seringă;

– uscarea fiolelor, care este o operație necesară pentru a îndepărta urmele de apă rămase de la spălare. Se efectuează în etuve, la temperatura de 140–160°C.

Flacoane multidoze

Aceste recipiente sunt flacoane de sticlă mici, prevăzute cu dop de cauciuc, fixat ermetic cu ajutorul unei capsule metalice din aluminiu,

substanțelor, filtrarea soluției (instalații de filtrare sub vid), umplerea și închiderea fiolelor sau flacoanelor. Acest compartiment cuprinde un mobilier confecționat din metal inoxidabil. Curățirea utilajelor și echipamentelor utilizate în zona de cântărire și preparare are o importanță primordială;

– compartimentul de sterilizare cuprinde autoclave;

– compartimentul de control organoleptic, în care se efectuează un control de rutină;

– compartimentul de finisare, în care are loc signarea (aplicarea tușului termorezistent) fiolelor, flacoanelor sau aplicarea etichetei, ambalarea în cutii;

– compartimentul de carantină (depozitare) și expediție conține dulapuri cu rafturi, frigidere. Aici sunt stocate produsele sterile, gata ambalate, până la controlul de calitate, în vederea eliberării buletinului de analiză, care va însoți medicamentul, la expediție.

Amplasarea acestor compartimente trebuie realizată în așa fel încât etapele de preparare să se desfășoare în flux continuu și logic, pe o distanță cât mai mică.

Sterilizarea spațiului de lucru

Sterilizarea suprafețelor interne a încăperilor și a mobilierului se face cu soluții de substanțe antibacteriene: soluții de carbonat de sodiu 5–10%, hipoclorit de sodiu 2–3%, formol sau cloramină, fenospet 0,4–0,5%, soluții de săruri de amoniu cuaternar: Bromocet 5–10%, Zephirol 0,1–0,3%. Aceste ultime substanțe fiind tensioactive cationice, pe lângă acțiunea bactericidă, favorizează și îndepărtarea impurităților, formând spumă. Sunt incompatibile cu săpunurile. Spălarea pereților, tavanului, pardoselei, a mobilierului se poate realiza cu un burete îmbibat cu soluțiile mai sus amintite.

Pentru sterilizarea aerului se folosesc:

– lămpi germicide, care emit raze ultraviolete cu lungime de undă în jur de 2.500 Å. În timpul preparării soluțiilor, nu pot funcționa aceste lămpi, numai înainte și după orele de lucru;

– aerosoli cu propilenglicol sau trietilenglicol fin dispersați în aer, oxid de etilen cu dioxid de carbon;

– dispozitive moderne de filtrare a aerului care asigură o curgere laminară a aerului sterilizat. Încăperile cu flux de aer laminar utilizează filtre denumite „absolute" sau „HEPA" (High Efficienty Particulate Air), de înaltă eficacitate pentru particulele de aer.

Pregătirea recipientelor

Recipientele de condiționare a preparatelor injectabile trebuie să fie:

– suficient de transparente pentru a putea permite, tot timpul, o verificare vizuală a aspectului conținutului;

Prepararea soluțiilor injectabile

Medicamentele injectabile apoase hipotonice (cele care au presiunea osmotică mai mică decât serul sanguin) ***se izotonizează*** prin adăugarea clorurii de sodiu sau a altor substanțe. Masa substanței izotonizante poate fi calculată și determinată prin mai multe metode:

– metoda oficinală în F.R. X., folosește următoarea formulă.

$$m = \frac{0{,}2308 - (Ci + C_1 i_1 + C_2 i_2 \ldots) \cdot M_r}{i'}$$

în care:

m = masa substanței folosită pentru izotonizarea a 1.000 ml soluție (în grame);

C, C_1, C_2 = concentrația molară a substanțelor active din compoziția soluției injectabile (care este egală cu raportul dintre concentrația ‰ și masa moleculară);

i, i_1, i_2 = coeficienții de disociere ai substanțelor active;

M_r = masa moleculară a substanței izotonizante;

i' = coeficientul de disociere al substanței izotonizante. Coeficientul de disociere se calculează astfel:

$$i = \frac{n + 1}{2}$$

în care n = numărul de ioni în care disociază substanța respectivă.

Astfel $i = 1$ – pentru substanțe care nu disociază în soluție.

$i = 1{,}5$ – pentru substanțe care disociază în soluție în doi ioni.

$i = 2$ – pentru substanțe care disociază în soluție în trei ioni.

$i = 2{,}5$ – pentru substanțe care disociază în soluție în patru ioni.

Izotonizarea este obligatorie în cazul soluțiilor injectabile care se administrează în volume de 5 ml sau mai mari. Soluțiile coloidale nu se izotonizează, pentru că sunt incompatibile și formează precipitate cu electroliții tari (de exemplu clorură de sodiu). În urma administrării i.v. a unei soluții hipotonice, eritrocitele venind în contact cu un mediu cu presiune osmotică mai redusă, tind să egaleze diferența de presiune în interiorul și exteriorul celulei. Din cauză că majoritatea ionilor nu pot traversa membrana semipermeabilă a eritrocitelor, numai apa, egalarea diferenței de presiune se realizează prin diluarea conținutului celular, respectiv prin pătrunderea apei în eritrocite. Aceasta duce la mărirea volumului eritrocitelor, membrana lor crapă și apare fenomenul de hemoliză. În cazul administrării soluțiilor hipertonice (au presiune osmotică mai mare decât serul sanguin) are loc un proces invers: în vederea egalării presiunii osmotice, apa din eritrocite trece în exterior, volumul eritrocitelor se micșorează, protoplasma se desprinde de membrana celulară și apare fenomenul de plasmoliză. Din aceste motive este obligatorie izotonizarea soluțiilor injectabile administrate într-un volum mai mare de 5 ml. Dacă se administrează cantități mici de soluții

care asigură şi protecţia (fig. 48). Au capacitate de 1; 5; 20 ml, rareori de 50 ml. Sunt utilizate pentru condiţionarea medicamentelor injectabile sub formă de pulberi liofilizate (antibiotice, preparate opoterapice), comprimate pentru soluţii sau suspensii injectabile, care se prepară „ex tempore".

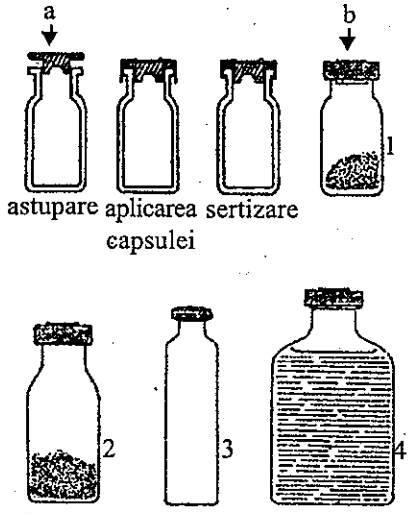


Fig. 48. – *Flacoane multidoze pentru medicamente injectabile* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

Flacoanele sunt pregătite ca şi fiolele.

Seringi

Sunt utilizate pentru administrarea preparatelor parenterale cu volum mai mic. Seringa este un recipient de sticlă, cilindric, gradat, pentru dozarea soluţiei, are un piston metalic, cu ajutorul căruia se presează lichidul prin acul de seringă.

b) Recipiente din plastomeri

În această grupă amintim seringile din material plastic (în ambalaj steril), seringile şi cartuşele auto-injectabile (fig. 49).

Seringile auto-injectabile se utilizează în scopul de a facilita manipularea în momentul injectării; ele sunt livrate în ambalaj steril, cu lichide de injectat în ambalaj etanş. Sunt livrate cu acul fixat de seringă sau ambalat separat.

Cartuşele auto-injectabile au corpul din sticlă şi necesită utilizarea unui port-cartuş, pentru injectare. Se utilizează mai ales în stomatologie.

Prepararea propriu-zisă a soluţiilor, emulsiilor şi suspensiilor injectabile

Conform F.R. X substanţele active se prelucrează sub formă de soluţii, suspensii sau emulsii injectabile. Pulberile pentru preparate injectabile se dizolvă sau se dispersează înainte de folosire în volumul de solvent steril prevăzut.

Substanţele active se cântăresc, se dizolvă sau se dispersează într-o porţiune din solventul sau amestecul de solvenţi prevăzuţi şi se completează la volumul specificat (m/V). Prepararea se face la volum, nu la greutate, pentru a fi în concordanţă cu modul de administrare. Se utilizează de obicei baloane cotate, în care se dizolvă într-un volum mic de lichid substanţele active, apoi se completează cu solventul respectiv până la semn.

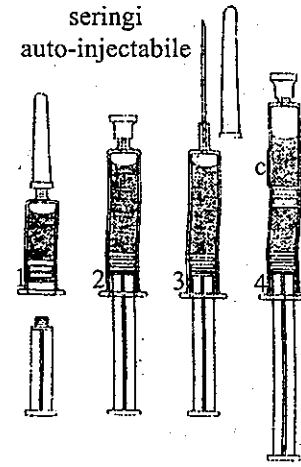


Fig. 49. – *Seringi auto-injectabile* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).

La prepararea suspensiilor injectabile se va ţine cont de mărimea particulelor, pentru a corespunde „probei de pasaj" (trecerea integrală a suspensiei prin acul de seringă nr. 16). Pentru aceasta de obicei se utilizează pulberi micronizate, având diametrul particulelor până la 50 μm.

Agenţii de suspensie cel mai des folosiţi sunt soluţii coloidale de carboximetilceluloză sodică, metilceluloză, polivinilpirolidonă sau pentru soluţii uleioase stearat de aluminiu.

Ca vehicul se utilizează soluţiile fiziologice de clorură de sodiu sau soluţii tampon care conţin şi substanţe antiseptice.

Suspensiile se prelucrează numai pe cale aseptică. Dacă s-ar recurge la sterilizare prin căldură, substanţa activă s-ar dizolva parţial sau total iar prin răcire apar modificări în mărimea particulelor.

Prepararea emulsiilor injectabile

Sunt forme sterile lichide, de tipul U/A, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile (o fază apoasă şi una uleioasă), realizate cu ajutoprul emulgatorilor şi destinate administrării pe cale i.v.

Faza lipofilă este formată din uleiuri naturale, semisintetice sau sintetice. Ca emulgatori se utilizează polisorbaţi, monogliceride acetilate, gelatine etc.

În procesul tehnologic un parametru fizic foarte important, care asigură stabilitatea şi toleranţa fiziologică îl constituie mărimea particulelor lipidice, ele nu trebuie să depăşească 5 μm diametru, pentru a evita toate problemele de embolie pulmonară.

Sterilizarea emulsiei se efectuează prin autoclavare, la 110–120°C, 15–30 minute.

Emulsiile sunt condiţionate în recipiente siliconate, în vederea realizării unei suprafeţe hidrofobe, în contact cu emulsia.

Prepararea pulberilor de uz parenteral

Substanţele active împreună cu substanţele ajutătoare, aduse la gradul de fineţe cerut se divizează în recipiente. Trebuie să se dizolve sau să se suspende în volumul de solvent prevăzut.

Recipientele pentru pulberi trebuie să aibă capacitatea adecvată pentru a permite omogenizarea prin agitare.

Sub această formă se condiţionează antibioticele, hormonii, care se descompun în prezenţa apei. Se introduc sub formă uscată în flacoane speciale cu gât larg.

Înfiolarea medicamentelor injectabile

Medicamentele injectabile filtrate se distribuie în fiole imediat după preparare. Umplerea fiolelor se realizează de obicei cu seringi automate cu sistem dozator.

neizotonice, datorită fluxului sanguin, aceste cantități mici se amestecă rapid cu o cantitate mare de sânge și nu apare nici o urmare a acestei diferențe de presiune osmotică.

Metoda bazată pe punctele crioscopice ale soluțiilor. Din cauză că experimental se poate determina mult mai ușor punctul crioscopic al unei soluții decât presiunea osmotică, la izotonizare se întrebuințează des metodele care se bazează pe faptul că scăderea punctului crioscopic al unei soluții diluate este direct proporțional cu presiunea osmotică. Punctul de congelare al serului este în jur de 0,52°. Scăderea punctului crioscopic al soluțiilor diferitelor substanțe întrebuințate la prepararea medicamentelor injectabile, sunt trecute în tabele și cu ajutorul acestor valori se fac calculele respective.

Calcul cu ajutorul „valorii echivalente de clorură de sodiu". S-au determinat cu ce cantități de clorură de sodiu sunt echivalente soluțiile de 1% a diferitelor medicamente, din punct de vedere a presiunii osmotice. Această valoare se înmulțește cu concentrația soluției și cifra obținută se scade din 0,90.

Metode grafice, folosind monograme sau sisteme de coordonate.

F.R. X precizează că „în toate cazurile *pH*-ul preparatelor injectabile trebuie să asigure stabilitatea acestora". Se numesc soluții izohidrice care au un pH identic sau asemănător cu cel al serului sanguin (pH = 7,36 – 7,42). Dacă pH-ul scade sub 7,36, apare acidoza, care se manifestă prin comă, iar dacă pH-ul crește peste 7,42 apare alcaloza, care produce spasme tetaniforme. Limitele de pH compatibile cu viața sunt cuprinse între 6,90 și 7,85. La prepararea soluțiilor injectabile în majoritatea cazurilor nu se poate asigura un pH apropiat de neutralitate. Aducerea la un pH convenabil se realizează cu diferite soluții tampon, ținând cont atât de stabilitatea fizico-chimică a substanțelor active cât și de toleranță.

După completarea la semn în baloane cotate, obligatoriu soluțiile injectabile *se filtrează* prin materiale filtrante adecvate până când se obțin soluții limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Se utilizează numeroase tipuri de filtre cât și diferite materiale filtrante ca: hârtia de filtru, vată, țesături textile, filtre poroase, porțelan, sticlă sinterizată, filtre celulozice.

Verificarea eficienței filtrării se realizează examinând soluția injectabilă, după câteva răsturnări ale recipientelor, în condiții de vizibilitate corespunzătoare (în fața unui ecran de 50/50 cm jumătate alb, jumătate negru), într-un unghi perpendicular pe raza de lumină a unui tub de neon sau a unui bec electric mat de 100 W.

Prepararea suspensiilor injectabile

Se prepară din substanțe active și substanțe ajutătoare aduse la gradul de finețe prevăzut în monografia respectivă cu sau fără agenți de suspensie în vehicul apos sau uleios.

lor, pentru a se asigura condiționarea exactă a medicamentului și a se evita erorile. În unele cazuri, signarea recipientelor se poate efectua și în final sau se pot aplica pe fiole etichete de hârtie. Eticheta medicamentului industrial cuprinde: denumirea produsului injectabil, concentrația, cantitatea (volumul în ml), modul de administrare, întreprinderea producătoare, marca fabricii, seria și termenul de valabilitate.

Signarea se face cu diferite tipuri de mașini, cu cerneală litografică de diferite culori, în funcție de natura produsului sau modul de administrare:

– injecțiile intramusculare, subcutanate – culoare albastră;
– injecții intravenoase – culoare verde;
– injecții pentru uz veterinar – culoare neagră.

Ambalarea se face în cutii de carton de diferite mărimi, divizate în compartimente, în care se așează fiolele.

1.4. **Caractere și control. Conservare**

Deoarece formele parenterale sunt destinate să pătrundă în organism în urma lezării barierelor protectoare (pielea și mucoasele), ele trebuie să răspundă la un mare număr de exigențe.

Calitatea medicamentelor injectabile se controlează după F.R. X și norme interne de fabricație, prin efectuarea unor examene fizice, chimice, microbiologice și biologice. Principalele **metode de control** privesc:

• **Aspectul:**

– soluțiile injectabile trebuie să fie lipsite de particule în suspensie, se verifică în fața unui ecran pe jumătate alb, pe jumătate negru;

– suspensiile injectabile trebuie să fie omogene, după o agitare de 1–2 minute; ele trebuie să corespundă probei de pasaj, prin acul de seringă nr. 16; mărimea particulei se determină la microscop, conform monografiei „Suspensiones";

– emulsiile injectabile trebuie să se mențină omogene, pe durata de valabilitate;

– pulberile pentru suspensii sau soluții injectabile trebuie să se disperseze uniform.

• **Culoarea:** se compară soluția injectabilă cu etaloanele de culoare din F.R. X; *pH*-ul trebuie să fie, pe cât posibil, apropiat de neutralitate; se verifică potențiometric.

• **Controlul impurităților pirogene:** este obligatoriu pentru medicamentele care se administrează în volume mai mari, peste 10–15 ml și perfuzii, de asemenea și pentru materiile prime. F.R. X prevede o metodă clasică care se bazează pe urmărirea temperaturii rectale a iepurilor, după administrarea intravenoasă a soluției de analizat pentru decelarea prezenței unor eventuale impurități cu efect hipertermizant.

Metoda de umplere, cea mai simplă, constă în introducerea lichidului în fiole cu ajutorul biuretelor, pâlniilor de separare sau baloanelor de sticlă cu robinet, la care s-a adaptat un ac de seringă. Din aceste vase lichidul curge prin căderea liberă în fiecare fiolă.

În industrie înfiolarea se realizează cu maşini automate.

Închiderea recipientelor

Imediat după umplere, recipientele trebuie închise într-un spaţiu aseptic.

Închiderea fiolelor se efectuează în două feluri:

– sigiliu-picătură, când închiderea se obţine prin topirea unei cantităţi suficiente de sticlă, la vârful fiolei, pentru a forma o picătură de sticlă, care închide orificiul;

– sigiliu prin tragere, care se realizează prin încălzirea până la incandescenţă a fiolei în jurul capilarului, prin rotaţia şi apoi strângerea vârfului aşa încât să se formeze un mic capilar, ce poate fi închis şi tras cu o pensă.

Sterilizarea (vezi Capitolul 2, paragraful 9)

Îndepărtarea pirogenelor, incluse eventual în soluţiile parenterale, este o operaţie foarte dificilă şi nesigură. Prin simpla sterilizare la 120°C timp de 30 de minute substanţele pirogene nu se distrug, numai la 180–200°C timp de 60 de minute.

Deci depirogenizarea ustensilelor se poate realiza uşor prin încălzire la temperaturi ridicate, dar această metodă nu se poate folosi pentru soluţiile injectabile. Impurităţile pirogene se pot îndepărta din medicamente injectabile:

– cu ajutorul filtrelor Seitz, care au o suprafaţă filtrantă cu porii ce au dimensiuni mai mari decât dimensiunile substanţelor pirogene, dar datorită proprietăţii lor adsorbante pot reţine şi aceste substanţe. Nu este o metodă destul de sigură de depirogenizare, pentru că suprafaţa adsorbantă se saturează repede;

– prin tratarea soluţiilor injectabile cu cărbune activ. Pirogenele sunt adsorbite pe particulele de cărbune. Dezavantajul metodei: cărbunele poate adsorbi şi substanţele active, pe de altă parte cărbunele poate cataliza şi unele reacţii chimice;

– prin tratare cu substanţe oxidante, de exemplu: permanganat de potasiu, peroxid de hidrogen, hipocloriţi, dar aceste substanţe pot oxida şi substanţele active;

– prin utilizarea unor fermenţi care pot descompune substanţele pirogene.

Signarea fiolelor

În mod obişnuit signarea, deci marcarea fiolelor, se realizează pe fiole goale, după operaţiile de spălare şi uscare, o dată cu sterilizarea

– se pot produce modificări în izostructura sângelui, cu o primă consecință de perturbare a constantelor fizice, fenomene secundare ca: tulburări cardiovasculare și pulmonare, sclerozarea venelor, apariția de tromboflebite;

– perfuziile nu pot fi aplicate decât în spital, sub strict control medical.

Diferențe între perfuzii și medicamentele injectabile:

– perfuziile se administrează într-un volum mare (până la 1–2 litri în 24 ore) și administrarea durează de la 1/2 oră până la 1–2 ore;

– perfuziile se administrează numai i.v.;

– perfuziile de multe ori nu conțin substanțe medicamentoase cu acțiune terapeutică specifică (de exemplu: perfuziile nutritive, înlocuitoare de plasmă etc.);

– perfuziile sunt de obicei soluții apoase (mai rar emulsii U/A);

– la perfuzii izotonia, izohidria, lipsa substanțelor pirogene sunt condiții obligatorii;

– nu sunt admiși conservanți, agenți pentru ajustarea pH-ului și stabilizanți la prepararea perfuziilor.

ISTORIC

Istoricul dezvoltării perfuziilor se împletește cu cel al soluțiilor injectabile. Exemple de perfuzii au fost înscrise prima dată în F.R., ed. a VI-a, sub numele de soluție fiziologică Ringer și soluție fiziologică Ringer Locke. Separarea între soluțiile injectabile și perfuzii apare în F.R., ed. a VIII-a, supl. I., prin înscrierea monografiei de generalități Infundibilia (Perfuzii), reprezentată prin patru exemple. În F.R. X figurează o monografie intitulată „Infundibilia" și 16 monografii de preparate perfuzabile.

2.2. Formularea perfuziilor

Se utilizează materiile prime descrise la medicamentele injectabile; ele trebuie să îndeplinească condițiile de calitate impuse de F.R. sau normele în vigoare.

2.3. Prepararea perfuziilor

Din punct de vedere tehnologic, prepararea perfuziilor nu diferă de a medicamentelor injectabile.

• **Controlul sterilității** se efectuează pe probe prelevate din loturi de sterilizare, în condițiile prevăzute de F.R. X.

• **Uniformitatea volumului**, adică volumul de soluție (apoasă uleioasă) ce se introduce în fiole este prevăzut într-un tabel.

• **Uniformitatea masei**, controlând masa pulberilor pentru prepara injectabile, efectuând pe 10 flacoane.

2. Preparate perfuzabile. Infundibilia (F.R. X)

2.1. Generalități

DEFINIȚIE

Preparatele perfuzabile sunt soluții apoase sau emulsii ulei în ap izotonice, sterile şi apirogene, care se administrează intravenos, în volun de 100 ml sau mai mari, cu ajutorul unui dispozitiv de perfuzare.

AVANTAJE

Avantajele acestei forme:

– au o aplicabilitate multiplă, şi anume: înlocuiesc apa pierdută c organism, pot fi folosite pentru alimentația parenterală sau ca tratame medicamentos;

– deşi au un mod diferit de administrare față de perfuzii, în aceas clasă sunt incluse şi soluțiile pentru dializă peritoneală şi hemodializ cât şi soluțiile pentru nutriție parenterală şi enterală;

– în general sunt soluții apoase, care pot fi vehiculate uşor i aparatul circulator şi asimilate în organism;

– pot fi folosite şi ca vehicule pentru dizolvarea unor substan medicamentoase;

– produc efect sistemic direct, introducând în circuitul sangui concentrații ridicate de medicament;

– reprezintă un mijloc temporar de tratament, indispensabil pentr anumiți bolnavi, aplicându-se în cazul în care nu se poate folosi o alt cale de administrare a unui medicament;

– se recurge la perfuzii în mod obligatoriu pentru înlocuirea unc pierderi masive de sânge.

DEZAVANTAJE

Dezavantajele acestei forme:

– fabricare şi condiționare costisitoare;

– timp de administrare îndelungat (zile, luni);

– complicații datorită interacțiunilor apărute la asocierea de diferit medicamente, în soluția perfuzabilă;

– riscul apariției de septicemie, infecții fungice, hepatită, prin admi nistrare incorectă sau perfuzii contaminate;

- Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant.
- Perfuzii înlocuitoare de plasmă.
- Perfuzii medicamentoase.
- Soluții pentru dializă peritoneală și hemodializă.

Perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidro-electrolitic

Aceste perfuzii sunt folosite pentru menținerea echilibrului hidro-electrolitic al organismului la bolnavii operați, pentru înlocuirea pierderilor de apă și electroliți la unii bolnavi. Ori de câte ori au loc pierderi mari de apă sau electroliți, sau aportul acestor elemente este nesatisfăcător, au loc și dereglări în balanța hidroelectrică. Asemenea dereglări se produc în stări patologice, însoțite de febră și transpirație, vomă, diaree, perderi de sânge, arsuri. Ca urmare a acestor stări patologice și în urma tratamentelor cu perfuzii intervin modificări în echilibrul hidroelectrolitic al organismului, îmbrăcând forme complexe, ca:

– deshidratare hipertonică – pierderea numai a apei cu retenția sărurilor;

– deshidratare hipotonică – pierdere mare de apă cu electroliți;

– hiperhidratare izotonică – datorită aportului de soluții saline izotonice, ceea ce are ca urmare mărirea spațiilor intracelulare și formarea de edeme;

– hiperhidratare hipotonică – aport de apă fără electroliți.

Organismul uman conține aproximativ 60% apă repartizată în:

– apă intracelulară (40%);

– apă extracelulară (20%). O parte a apei extracelulare (15%) se găsește în spațiile intracelulare (apă interstițială) și restul (5%) în vase (apă intravasculară).

Conținutul apei extracelulare se deosebește net de cel intracelular: cationul cel mai important în lichidul extracelular este Na^+, iar cel intracelular K^+. Anionul care se găsește în cantitatea cea mai mare în lichidul extracelular este Cl^-, iar în cel intracelular HPO_4^{-2}. Lichidul intracelular conține mai multe proteine decât cel extracelular.

Concentrațiile în care sunt prezenți electroliții pot varia între anumite limite, însă este foarte important raportul în care se găsesc unii față de ceilalți. Orice dereglare a acestui echilibru duce la dezechilibre hidro-electrolitice care pot avea consecințe grave.

Forma cea mai frecventă a dezechilibrului hidroelectrolitic intercelular este hipokalemia (pierderi de K^+), care are urmări grave.

În stări normale, organismul, printr-un sistem complex de reglare, reține elementele necesare și elimină surplusul, mecanism cunoscut sub numele de homeostazie.

Homeostazia apei și electroliților este reglată de hormoni (hipofizari, corticosuprarenali, paratiroidieni) și de impulsuri nervoase, care se transmit prin hipotalamus și la alte niveluri ale sistemului nervos.

La preparare se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și biologice. Pregătirea recipientelor se realizează în felul următor:

– *flacoanele de sticlă* cu capacitate de 100, 250, 500 și 1.000 ml, gradate cu deschidere mai largă, cu pereții groși, pentru a rezista la sterilizare, închise cu dop de cauciuc fixat cu o garnitură metalică sunt pregătite (spălate, uscate, sterilizate) ca și fiolele. Dopurile se spală cu peria, cu apă și detergenți, apoi cu multă apă, după care se fierb 30 de minute în soluție de carbonat de sodiu 2%, apoi se spală de mai multe ori cu apă distilată, se fierb 30 de minute în soluție de HCl 0,01 N și din nou se spală cu apă distilată. Operația de spălare a dopurilor se încheie cu autoclavarea la 120°C, 60 minute. În industrie, dopurile de cauciuc sunt spălate, prin agitare mecanică, într-un rezervor, cu o soluție fierbinte de detergent, urmând spălarea cu jeturi de apă și în final cu apă distilată pentru preparate injectabile. Capsulele se spală cu apă, se fierb o oră în apă distilată și se usucă în etuve;

– *recipientele din material plastic* au formă de saci, pungi și flacoane suple, semi-rigide sau rigide, care pot avea diferite capacități: 125, 250, 500, 1.000 și 2.000 ml. Materialele plastice folosite la fabricarea recipientelor pentru soluții perfuzabile sunt: poliamida, polietilena, clorura de polivinil etc. Aceste recipiente se închid după umplere prin termosudare.

Numai flacoanele de sticlă pot fi recuperate și refolosite, recipientele din plastomeri fiind pentru utilizare unică.

Substanțele active **se dizolvă sau se emulsionează** în apă pentru preparate injectabile și soluția respectiv emulsia obținută se completează la volumul specificat (m/v).

Soluțiile perfuzabile hipotonice **se izotonizează.**

La preparare **nu se admite** *adaosul soluțiilor-tampon* pentru ajustarea pH-ului *sau a conservanților antimicrobieni.*

pH-ul preparatelor perfuzabile trebuie să fie apropiat de neutralitate.

Conținutul în substanță activă se exprimă în unități de masă pentru 1.000 ml soluție, în milimoli pe 1.000 ml soluție (mmol/l) sau în miliechivalenți pe 1.000 ml soluție (mEq/l). Conținutul în substanțe energetice se exprimă uneori în calorii (cal).

Soluțiile perfuzabile **se filtrează** prin materiale filtrante adecvate până când se obțin soluții perfect limpezi și se repartizează în recipiente de sticlă gradată sau din material plastic.

Preparatele perfuzabile **se sterilizează** printr-o metodă adecvată.

CLASIFICAREA PERFUZIILOR

- Perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidro-electrolitic.
- Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic.
- Perfuzii cu substanțe energetice.

de sodiu, 0,5 g/l clorură de calciu, 0,3 g/l clorură de potasiu care corespunde la: 147 mmoli Na^+, 4 mmoli K^+, 2,28 mmoli Ca^{2+}, 156 mmoli Cl^-;

– *Infundibile natrii chloridi composita cum natrio lactato* – Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă cu lactat de sodiu (Soluție Hartmann), conține: clorură de sodiu 6 g/l, clorură de calciu 0,5 g/l, clorură de potasiu 0,3 g/l, acid lactic 4,02 g/l, hidroxid de sodiu 1,79 g/l care corespunde la 147 mmoli Na^+, 4 mmoli K^+, 0,77 mmoli Ca^{2+}, 624 mmoli Cl^-;.

Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic

Prin echilibrul acido-bazic se înțelege totalitatea mecanismelor fizico-chimice și fiziologice care mențin pH-ul sângelui la valori cuprinse între 7,35–7,45. Organismul dispune de o serie de sisteme prin care asigură menținerea pH-ului între aceste limite.

În anumite cazuri patologice apar dezechilibre acido-bazice care se manifestă sub formă de acidoză sau alcaloză.

Acidoza poate fi respiratorie, când datorită unei ventilații pulmonare defectuoase (în urma unor intoxicații cu morfină, barbiturice sau în poliomielită) dioxidul de carbon se acumulează în organism (acidoză prin „hipoventilație").

Acidoza metabolică se datorează scăderii concentrației de bicarbonat în organism și poate fi cauzată de diabet zaharat, șoc, arsuri, intoxicații cu salicilați, somnifere.

Alcaloza respiratorie apare ca o consecință a unei cedări exagerate de CO_2 la nivelul plămânilor (hiperventilație).

Alcaloza metabolică este produsă de mărirea concentrației de bicarbonat și este cauzată de vomă, respectiv pierderi de cantități mai mari de suc gastric, gastroenterite sau de pierderi de potasiu în afecțiuni renale.

Perfuzii administrate în cazuri de acidoză:

• Perfuzii oficinale F.R. X:

– *Infundibile natrii hydrogenocarbonatis* – Soluție perfuzabilă de hidrogenocarbonat de sodiu 1,3%;

– *Infundibile natrii lactatis* – Soluție perfuzabilă de lactat de sodiu 1,72%;

• Perfuzii neoficinale:

– *Infundibile trometamoli* – Soluție de THAM, conține 36,3 g/l trihidroximetilaminometan tanponat cu 6,2 g/l acid acetic;

– *Infundibile natrii acetatis* – Soluție perfuzabilă de acetat de sodiu 1,33%.

Pentru menținerea echilibrului hidroelectrolitic, pentru înlocuirea pierderilor de apă şi electroliți în diferite stări patologice, pentru compensarea dezechilibrului electrolitic se utilizează diferite perfuzii cu electroliți.

La administrarea acestor perfuzii trebuie să se țină seama de raportul în care se află anionii şi cationii din organism. În tratamentul de corecție a dereglărilor balanței hidroelectrolitice, trebuie cunoscute elementele deficitare pe baza rezultatelor analitice ale serului bolnavilor, ca să prepare perfuzii care să asigure un aport corespunzător de electroliți.

Concentrația electroliților se exprimă de obicei în miliechivalenți/litru (mEq/l sau mval/l) în loc de g/100 ml sau g/litru deoarece osmoreglarea, respectiv presiunea osmotică a soluțiilor depind de numărul de molecule sau ioni prezenți în unitatea de volum, indiferent de greutatea moleculei sau ionului respectiv. Rezultatul analizei serului bolnavului fiind exprimat în miliechivalenți cationi şi anioni, este rațional ca şi concentrațiile ionilor în perfuzie să fie tot astfel exprimate.

În aceste cazuri, în loc de o rețetă obişnuită în care componentele sunt prevăzute în grame, farmacistul primeşte pentru preparare o prescripție cu ionii deficitari, cantitățile necesare pentru compensarea lipsei fiind exprimate în mEq. Farmacistul trebuie să aleagă sarea corespunzătoare pentru compensarea deficitului de cation sau anion, să transforme miliechivalenții în mg şi să calculeze cantitatea necesară de apă pentru a obține o soluție izotonică.

Transformarea din mEq în grame în vederea preparării soluțiilor perfuzabile cu electroliți se face după formula:

$$g/l = mEq/l \times \frac{M_r}{1.000 \times \text{valența}}$$

Transformarea gramelor în mEq se efectuează astfel:

$$mEq/l = g/l \times \frac{1.000 \times \text{valența}}{M_r}$$

Pentru a calcula cantitatea de apă necesară se foloseşte cifra Sprowl (din tabele), care reprezintă numărul de mililitri de apă distilată necesară pentru obținerea unei soluții izotonice prin dizolvarea a 1 gram din substanța respectivă.

Exemple de perfuzii cu electroliți oficinale în F.R. X:

– *Infundibile kalii et natrii chloridi* – Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu şi clorură de sodiu, conține: 36 mmoli K^+, 103 mmoli Na^+ şi 138 mmoli Cl^-;

– *Infundibile natrii chloridi* – Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu, conține 9 g/l clorură de sodiu sau 154 mmoli Na^+ şi 154 mmoli Cl^-;

– *Infundibile natrii chloridi composita* – Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu compusă (Infundibile Ringeri), conține 8,6 g/l clorură

ionii de sodiu, de clor şi apă din interstiţii, fără să reducă intens concentraţia în K^+;

– *Infundibile mannitoli* – Soluţie perfuzabilă de manitol 50 g/l, 100 g/l, 200 g/l. Soluţia 5% este izotonică şi se numeşte soluţia Fleig. Manitolul nu este metabolizat, el este filtrat de glomeruli, dar nu este reabsorbit. 85% este excretat nemodificat. Se utilizează ca diuretic osmotic, ca deshidratant în edem pulmonar, în intoxicaţii cu somnifere. Reduce presiunea intracraniană şi intraglobulară.

• Neoficinale:

– *Infundibile invertosi* – Se prepară folosind 10% zahăr şi 0,3 ml acid clorhidric 0,1 N. În timpul sterilizării are loc invertirea zahărului. Zahărul invertit fiind format din părţi egale de glucoză şi fructoză, prezintă anumite avantaje faţă de glucoză, însă soluţia astfel obţinută este acidă (pH = 3–4) şi ar putea conduce la acidoză. Pentru a evita acest inconvenient, se propune ca zahărul să fie invertit prima dată (adăugând la soluţia de zahăr acid clorhidric, acid tartric sau acid fosforic, menţinându-se 2 ore în baia de apă), apoi se neutralizează soluţia cu hidrogenocarbonat sau hidroxid de sodiu. După filtrare, flacoanele se închid şi se sterilizează. Este indicată nu numai ca furnizor de calorii, ci şi în cazuri de deshidratări hipertonice;

– *Infundibile alcoholi cum fructoze,* conţinând alcool şi fructoză 40 + 40, 40 + 100, 55 + 40, 55 + 100 g într-un litru de soluţie. Asocierea alcoolului cu fructoza este justificată de faptul că metabolismul intermediar produce mai mult acid piruvic decât cel al glucozei, iar combustia alcoolului depinde de acidul piruvic prezent în sânge.

Emulsii parenterale

Lipidele au o valoare energetică mai mult decât dublu în comparaţie cu glucidele şi proteinele, reprezentând o sursă foarte valoroasă de calorii, însă ca atare nu pot fi administrate intravenos pentru că duc la embolii grăsoase cu urmări foarte grave. Dacă sunt însă fin dispersate în apă, sub formă de emulsii U/A, pot fi perfuzate fără riscuri însemnate. Pe baza acestor observaţii s-a propus utilizarea uleiurilor vegetale emulsionate în apă, ca preparate pentru alimentare parenterală.

Pe lângă un aport mai mare de calorii, emulsiile parenterale prezintă încă un avantaj faţă de soluţiile de glucide: practic sunt lipsite de efecte osmotice, nu irită endoteliul venos ca soluţiile hipertonice, nu au acţiune osmodiuretică.

Prepararea emulsiilor parenterale prezintă însă dificultăţi tehnologice şi anume: dispersarea foarte fină a uleiurilor, sterilizarea preparatelor, asigurarea unei stabilităţi corespunzătoare. Diametrul particulelor emulsionate nu poate depăşi 5 μm.

Este foarte important ca emulsiile să fie încet perfuzate şi nu este indicată administrarea lor timp mai îndelungat.

Perfuzii administrate în alcaloză:

• Perfuzii oficinale:

– *Infundibile natrii chloridi* – Soluții perfuzabile de clorură de sodiu (vezi exemple de perfuzii cu electroliți);

• Perfuzii neoficinale:

– *Infundibile ammonii chloridum* – Soluție perfuzabilă de clorură de amoniu 8,3%;

– *Infundibile arginini* – Soluție perfuzabilă de arginină 10,5%;

– *Soluție perfuzabilă de clorhidrat de lizină* 21,6%.

Perfuzii cu substanțe energetice

În urma unor intervenții chirurgicale efectuate pe tractul gastro-intestinal sau alte intervenții grele, precum și în anumite stări patologice este nevoie să se recurgă și la alimentație parenterală, prin administrarea de perfuzii care conțin substanțe nutritive. Valoarea energetică a diferitelor alimente este aproximativ următoarea:

1 g glucide sau proteine = 4,1 cal;

1 g lipide = 9,3 cal;

1 g alcool etilic = 7,1 cal.

Organismul uman are nevoie de 2.000–4.000 calorii pe zi. Pentru alimentare parenterală se utilizează în primul rând glucide, hidrolizate de proteine și mai recent, emulsii de ulei în apă.

Exemple de perfuzii cu substanțe energetice:

• Oficinale în F.R. X:

– *Infundibile glucosi* – Soluție perfuzabilă de glucoză 50 g/l. Pe lângă această soluție izotonică, ca sursă de energie se utilizează și soluțiile mai concentrate (10–20%). La prepararea acestor soluții nu este indicată acidularea, fiindcă ar putea provoca acidoză, datorită cantității mari de soluție care se administrează. Soluțiile izotonice sunt indicate și în cazurile de deshidratare hipertonică;

– *Infundibile fructosi* – Soluție perfuzabilă de fructoză 54 g/l, 100 g/l, 400 g/l. Soluția de 5,4% este izotonică. Fructoza prezintă avantajul față de glucoză că este metabolizată parțial și în absența insulinei. Se fosforilează mai repede decât glucoza iar polimerizarea la glicogen este mai rapidă;

– *Infundibile sorbitoli* – Soluție perfuzabilă de sorbitol 50 g/l, 100 g/l, 400 g/l. Spre deosebire de glucoză și fructoză, sorbitolul nu se caramelizează în timpul sterilizării la 120°C. Fiind un alcool, nu conține grupe reducătoare. În ficat este oxidat sub acțiunea sorbitdehidrogenazei în fructoză și este metabolizat independent de prezența insulinei sau este transformat în glicogen. Acțiunea sa energetică este mai întârziată. Nu oboseşte ficatul. Nefiind resorbit de tubii renali, în concentrații și doze mari are o acțiune osmo-diuretică, retrăgând prin eliminarea sa

– în vederea unei bune utilizări a aminoacizilor, soluțiile trebuie să conțină și substanțe energetice (sorbitol), vitamine din grupa B, vitamina C și rutozid;

– ca vehicul se va folosi o soluție de electroliți, care trebuie să conțină și K^+ și Mg^{2+};

– se recomandă adăugarea acidului malic pentru favorizarea eliminării azotului neutilizat.

Perfuzii înlocuitoare de plasmă

Pierderile mari de sânge cauzate de un accident sau în urma unei intervenții chirurgicale, periclitează viața persoanei respective datorită diminuării volumului circulant. Dacă volumul se mărește cu lichide corespunzătoare, bolnavul poate supraviețui. Desigur că cea mai indicată în asemenea cazuri este transfuzia de sânge și se va recurge la perfuzii cu plasmă sau soluții perfuzabile numai dacă nu există posibilitatea utilizării sângelui.

Pentru înlocurea sângelui s-au folosit soluții saline, dar electroliții difuzează rapid din sistemul vascular și apa este eliminată. În vederea menținerii apei timp mai îndelungat în circuitul vascular, s-a recurs la soluții de coloizi hidrofili care au capacitatea de a reține și apa. Se cere ca substanțele folosite la prepararea acestor soluții să se metabolizeze complet sau să se elimine din organism în câteva zile, să nu aibă caractere antigenice, să nu aglutineze eritrocitele, să dea soluții coloidale asemănătoare plasmei.

Exemple de soluții perfuzabile înlocuitoare de plasmă:

• Perfuzii oficinale în F.R. X:

– *Infundibile dextrani 40 cum glucoso* – Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu glucoză, conține 100 g/l dextran 40 și glucoză 50 g/l;

– *Infundibile dextrani 70 cum glucoso* – Soluție perfuzabilă de dextran 70 cu glucoză, conține 60 g/l dextran 70 și glucoză 50 g/l;

– *Infundibile dextrani 40 cum natrio chlorido* – Soluție perfuzabilă de dextran 40 cu clorură de sodiu, conține 100 g/l dextran 40 și 9 g/l clorură de sodiu;

– *Infundibile dextrani 70 cum natrio chlorido* – Soluție perfuzabilă de dextran 70 cu clorură de sodiu, conține 60 g/l dextran 70 și 9 g/l clorură de sodiu.

Dextranul este un polimer al glucozei, obținut pe cale biosintetică.

• Perfuzii neoficinale:

– *Polivinilpirolidona* este un produs macromolecular sintetic, cu greutate moleculară în medie 40.000. Este o pulbere albă, higroscopică. Se utilizează soluția 3,5% neutralizată cu hidrogenocarbonat de sodiu și izotonizată cu 0,9% clorură de sodiu;

Emulsiile parenterale se prepară din ulei de soia, ulei de bumbac, ulei de sesam (10–20%). Ca emulgatori se utilizează lecitina de soia şi de gălbenuş de ou, polisorbaţi, pluronici (derivaţi de propilenpolietilenglicoli), monostearatul de poliglicerol etc. Aceste emulsii conţin de obicei şi glucoză sau sorbitol, eventual glicerol.

Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant

Metabolismul reconstituant asigură dezvoltarea şi refacerea organismului, resintetizarea proteinelor. Proteinele sunt cele mai importante substanţe care intră în constituţia protoplasmei, reprezentând substratul material al tuturor fenomenelor vieţii. Proteinele organismului uman sunt constituite din 22 aminoacizi levogiri. Un număr însemnat de acizi aminaţi pot fi sintetizaţi de organismul uman, dacă alimentaţia conţine suficient azot aminic. 8 aminoacizi însă nu pot fi sintetizaţi (aminoacizi esenţiali) şi trebuie introduşi necondiţionat prin alimentaţie. Aceşti aminoacizi sunt: fenilalanina, izoleucina, leucina, lizina, metionina, treonina, triptofanul şi valina. Organismul infantil are însă nevoie încă de arginină şi histidină, aminoacizi pe care îi numim semiesenţiali. Aminoacizii neesenţiali sunt toţi ceilalţi aminoacizi care sunt sintetizaţi de organism, servind ca sursă de azot în procesele metabolice. Ei pot fi substituiţi între ei. În lipsa aminoacizilor neesenţiali, organismul foloseşte ca sursă de azot, aminoacizii reconstituanţi, respectiv aminoacizii esenţiali.

Pentru ca un amestec de aminoacizi să fie considerat echilibrat într-o perfuzie trebuie ca raportul aminoacizi esenţiali : aminoacizi neesenţiali să fie egal cu 1:2.

Soluţiile perfuzabile de aminoacizi corespund cerinţelor sintezei anabolice numai dacă conţin şi substanţe calorigene, altfel survin tulburări în balanţa metabolismului azotului, deoarece organismul ar recurge la aminoacizi. Ca donator de calorii se folosesc sorbitolul sau xilita. Se mai asociază vitamine în special din complexul B. Administrarea de aminoacizi măreşte necesarul de piridoxină şi nicotinamidă. De obicei bolnavii care necesită o alimentaţie parenterală prezintă carenţe în aceste vitamine. Aceste perfuzii conţin:

– hidrolizate de proteine;

– amestecuri de aminoacizi puri.

La formularea soluţiilor trebuie să se ţină seama de următoarele:

– soluţiile trebuie să conţină aminoacizii esenţiali în cantităţi asemănătoare raportului în care se găsesc în proteine, de exemplu: fenilalanina 20%, valina 16%, izoleucina 16%, leucina 12%, lizina 10%, treonina 10%, triptofanul 5%;

– pe lângă aminoacizi esenţiali soluţiile trebuie să conţină şi unii aminoacizi neesenţiali, care să asigure necesarul de azot specific;

Soluții pentru dializa peritoneală și pentru hemodializă

Soluțiile folosite pentru dializa peritoneală și pentru hemodializă au proprietăți asemănătoare cu perfuziile cu electroliți; sunt soluții izotonice, izoionice și sterile.

Perfuziile pentru dializa peritoneală se folosesc în scopul îndepărtării din organism a unei substanțe toxice care poate traversa membranele semipermeabile. Procedeul se bazează pe principiul osmozei și pe capacitatea de interschimb a peritoneului.

Dializa peritoneală se poate efectua fie prin introducerea perfuziei în cavitatea abdominală cu ajutorul a două catetere, unul pentru intrare și altul pentru evacuarea soluției, fie prin introducerea intermitentă a soluției de perfuzat, care după un anumit timp este eliminată prin aceleași catetere.

Tehnica acestui procedeu constă în introducerea în cavitatea peritoneală a 2 l soluție perfuzabilă, se lasă jumătate de oră iar apoi lichidul este îndepărtat. Operația se repetă după 6–12 ore. În acest timp se controlează balanța hidrică prin compararea volumului introdus cu cel eliminat. Dacă există hiperkalemie, se scade sau se elimină ionul de potasiu din formulă.

Deoarece prin acest procedeu se folosesc cantități mari de perfuzii, se realizează soluții concentrate care sunt diluate la întrebuințare.

Perfuziile pentru dializa peritoneală conțin electroliți, glucoză sau sorbitol. Când se combate acidoza se asociază cu acetat de sodiu. De asemenea, se pot asocia și antibiotice. În acest caz se va ține seama de eventualele interreacții, de exemplu ampicilina în prezența lactatului de sodiu, pierde din activitate. Perfuziile administrate trebuie să fie izoosmotice și sterile.

Perfuziile pentru hemodializă sunt cele care se utilizează pentru funcționarea rinichiului artificial. În cazurile de anurie prin insuficiență renală, în intoxicații grave cu somnifere și în general în cazurile în care este necesară epurarea sângelui, se folosește rinichiul artificial. Acest aparat este prevăzut cu o membrană semipermeabilă, de o parte a membranei se introduce o soluție de polielectroliți, cu un conținut asemănător plasmei sanguine și o osmolaritate totală cuprinsă între 300 și 400 mosm/l, de cealaltă parte a membranei este adus, extracorporal, sângele bolnavului. Prin membrană se petrec schimburi între substanțele din plasma sanguină și soluția pentru rinichiul artificial.

Cantitatea de soluție pentru rinichiul artificial utilizată la o dializă de 6 ore, variază între 150 și 300 l.

Obișnuit se prepară soluții concentrate de electroliți care apoi se diluează și se completează cu glucoză și, după caz, cu clorură de potasiu. Aparatul este prevăzut cu rezervoare de 140 l care se schimbă la 2 ore.

– *Marisang (Plasmagel)* este un preparat obținut din gelatină modificată și parțial hidrolizată, cu greutate moleculară medie de 30.000. Este total lipsit de toxicitate și de antigenitate, nu influențează mecanismul coagulării sângelui, este metabolizat complet. Prezintă avantajul față de ceilalți înlocuitori de plasmă că aduce și aport de azot organismului.

Perfuzii medicamentoase

Perfuziile medicamentoase se administrează în următoarele cazuri:

– când nu se pot realiza concentrații terapeutice sanguine prin administrare pe căi injectabile;

– dacă substanța medicamentoasă are viteză mare de eliminare;

– substanța medicamentoasă nu este tolerată la administrare pe cale enterală (orală);

– substanța medicamentoasă este inactivată prin administrare pe cale enterală.

Perfuziile cu substanțe medicamentoase realizează o concentrație terapeutică aproape constantă și un nivel sanguin ridicat în organism, pe toată durata perfuzării. De asemenea, în cazul unor intervenții chirurgicale, se pot administra diferit medicamente, prin introducerea lor în tubul aparatului de perfuzie, fără a mai fi nevoie de injecții i.v. repetate. Exemple de soluții perfuzabile medicamentoase:

• Perfuzii oficinale în F.R. X:

– *Infundibile metronidazoli* – Soluție perfuzabilă de metronidazol, conține 5 g/l metronidazol. Se indică în abcese hepatice amibiene, infecții cu bacterii anaerobe sistemice.

– *Infundibile tinidazoli* – Soluție perfuzabilă de tinidazol, conține 2 g/l tinidazol. Are indicații identice cu soluția perfuzabilă de metronidazol.

• Perfuzii neoficinale:

– *Infundibile p-amino natrii salicylati.* Paraaminosalicilatul de sodiu se poate administra per oral, dar doza uzuală fiind în jur de 10 g/zi, aceste cantități mari produc iritații gastrice. De aceea se utilizează în soluții de 2,5% sau 5% sub formă de soluție perfuzabilă. Soluțiile nu sunt stabile, se colorează în galben-brun la încălzire, de aceea se prepară aseptic, în cantități care se consumă în aceeași zi;

– *Perfuzii de uree.* Soluția de 30% izotonizată cu 10% zaharoză este utilizată în osmoterapie, pentru scăderea presiunii intracraniene;

– *Infundibile ethionamidi* – Soluție perfuzabilă de amidazină, conține 1 g/l amidazină, 1,06 g/l acid ascorbic, 0,4 g/l bicarbonat de sodiu și 50 g/l glucoză. Se utilizează ca tuberculostatic;

– *Infundibile E.D.T.A.-Na_2,* conține 0,5% E.D.T.A.-Na_2. Se administrează în intoxicații cu metale, în hipercalcemie, aritmii cardiace, arterioscleroză.

de a lupta şi a rezista la efectele agenţilor patogeni, care determină o boală infecţioasă).

Aceste biopreparate sunt destinate prevenirii diferitelor boli (infecţiilor) şi mai rar în terapeutică, pentru a trata infecţiile.

Principiul general al imunităţii se explică prin faptul că unele substanţe străine, introduse în organism, fac să apară în sânge substanţe speciale, care reacţionează specific contra lor.

Aceste substanţe străine se numesc antigene (din limba greacă ***anti*** = contra + ***gennan*** = a naşte), ce stimulează producţia de anticorpi în organism, care va reacţiona specific cu acestea şi vor forma complexul antigen-anticorp.

Anticorpii sunt substanţe specifice de natură proteică (imunoglobuline din clasele IgG, IgM, IgA, IgD, IgE), care apar în organism, în urma unui stimul antigenic şi au proprietatea de a reacţiona cu antigenul respectiv. Imunitatea este naturală, când individul este normal şi spontan refractar la inocularea sau incubarea unui microb. Imunitatea este dobândită dacă protecţia este dată de o dezvoltare anterioară a bolii, fie la inocularea artificială (vaccinare) a acestei boli = imunitate provocată.

După unele boli infecţioase, anticorpii pot persista toată viaţa, dar în cazul imunizării prin vaccinare, existenţa acestora are durate variabile.

În practică, se ţine seama că prima inoculare de antigen = vaccinare primară este capabilă să inducă un răspuns imun, dar acesta nu este suficient de puternic, concentraţia în anticorpi scăzând, după un timp relativ scurt.

Administrările repetate, la intervale convenabile, ale antigenului = vaccinare secundară, cresc concentraţiile anticorpilor serici şi prelungesc durata sintezei, ceea ce duce la realizarea unui grad înalt de protecţie.

Deci imunitatea este mai ales o stare de rezistenţă a organismului. Acesta este principiul general pe care se bazează utilizarea de vaccinuri şi săruri, destinate să lupte contra invadării organismului cu microbi patogeni.

Vaccinul este un preparat antigenic derivat dintr-un agent patogen specific sau puternic înrudit cu acesta, capabil să inducă, la om un răspuns imunitar protectiv faţă de agresiunea microbiană.

Vaccinarea reprezintă introducerea unui vaccin într-un organism, pentru a-i conferi o imunitate specifică activă.

Vaccinurile pot fi preparate pornind de la:

– germenii vii atenuaţi;

– germeni omorâţi;

– toxine, care şi-au pierdut puterea lor patogenică, păstrându-şi puterea antigenică (anatoxine).

În aceste rezervoare se introduc: concentrate de electroliți (5 l soluție care conțin totalitatea electroliților din cei 140 l), glucoză și apă și se agită conținutul cu agitatoare rotative cu elice. La soluția diluată se adaugă clorură de calciu și clorură de potasiu. Clorura de potasiu se adaugă în cantități variate, dependent de deficitul de ioni K^+ din serul sanguin.

2.4. Caractere și control. Conservare

F.R. X prevede următoarele metode de control:

• *Aspect:*

– Soluțiile perfuzabile trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Determinarea se efectuează pe zece recipiente (flacoane de sticlă sau din material plastic, saci din material plastic). În cazul flacoanelor sau al sacilor din material plastic, conținutul acestora se transvazează, în prealabil, în flacoane de sticlă corespunzătoare. În continuare, se procedează conform prevederilor de la Iniectabilia;

– Emulsii perfuzabile, după agitare, trebuie să aibă un aspect omogen și nu trebuie să prezinte nici un semn de separare a fazelor. Diametrul particulelor fazei dispersate, determinat la microscop, trebuie să fie de cel mult 5 μm.

• *Culoarea:* soluțiile perfuzabile trebuie să fie incolore. O eventuală colorație nu trebuie să depășească colorația etalonului de culoare prevăzut în monografia respectivă; pH-ul se determină potențiometric;

• *Uniformitatea volumului:* volumul de lichid perfuzabil din recipiente trebuie să fie cel puțin egal cu cel declarat pe etichetă. Volumul de lichid se verifică pe zece recipiente prin transvazare în cilindri gradați;

• *Impurități pirogene:* preparatele perfuzabile trebuie să corespundă la testul pentru impurități pirogene;

• *Sterilitate:* preparatele perfuzabile trebuie să fie sterile;

• *Dozare:* conținutul în principii active poate să prezinte o abatere de ± 5% față de valoarea declarată și se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă.

Conservarea se realizează în recipiente închise etanș.

3. Vaccinuri și seruri

VACCINURI

Generalități

Serurile și vaccinurile sunt biopreparate sterile utilizate în metodele terapeutice bazate pe imunitate (proprietatea pe care o posedă un organism

cu fenol, formaldehidă) şi prin metode fizice (frig sau acţiune combinată a căldurii);

– *Vaccinuri preparate din agenţi vii atenuaţi,* se efectuează prin trecerea pe organisme-gazdă nenaturale sau prin cultivarea îndelungată pe culturi de celule animale. Speciilor bacteriene li se poate atenua virulenţa prin încălzire la 42–43°C;

– *Vaccinuri preparate din polipeptide sintetice;*

– *Vaccinuri preparate din recombinanţi genetici,* prin inginerie genetică.

Fie că este vorba de germeni vii atenuaţi sau germeni omorâţi, se disting în ceea ce priveşte prepararea şi prezentarea lor farmaceutică următoarele categorii:

Vaccinuri antivirale

Se grupează în trei clase:

– *vii atenuate:* poliomielitic, rubeolic, rujeolic;

– *complet inactivate:* gripal, poliomielitic;

– *inactivate la fracţiunea antigenică:* hepatita B.

Vaccinuri antibacteriene

Pot fi:

– *vii atenuate:* B.C.G.;

– *omorâte:* holeric, tifoidic, tuse convulsivă;

– *anatoxine:* difterică, tetanică;

– *polizaharidice:* meningococ A + C, pneumococ.

Vaccinul mixt sau polivalent

Este un amestec care se prepară cu diferite tulpini ale aceluiaşi microb.

Autovaccinuri

Se prepară cu ajutorul germenilor prelevaţi de la bolnavul însuşi. Avantajul acestor vaccinuri este acela de a avea o specificitate riguroasă, dar ele necesită mai multe zile pentru preparare şi un laborator competent la îndemână.

Condiţionare, depozitare

Vaccinurile se condiţionează în recipiente adecvate, ca şi medicamentele injectabile: fiole şi flacoane de sticlă, de capacitate mică, ambalate în cutii de carton inscripţionate specific.

Se impun condiţii de păstrare la temperaturi scăzute între +4°C şi +8°C.

SERURI

Serurile terapeutice sunt biopreparate sterile obţinute din sângele recoltat de la animale (cal), la care s-au injectat doze crescătoare de

Istoric

Istoria vaccinoterapiei îşi are originile din antichitate şi Evul mediu, de când omenirea era confruntată cu epidemii şi pandemii de mare severitate, cauzate de: holeră, variolă, pestă etc. Deoarece variola s-a manifestat ca una din cele mai grave boli infecţioase, istoria vaccinoterapiei începe cu aceasta. În anul 1885 Louis Pasteur a efectuat prima vaccinare antirabică. În anul 1986 Wright experimentează vaccinul contra febrei tifoide. Fernan, apoi Haffkine, în anul 1892, prepară primul vaccin cu bacili vii de tuberculoză (bacili Koch) descoperiţi de Koch în anul 1884. În anul 1887, Victor Babeş elaborează tehnica de atenuare a virusului rabic fix, prin căldură, iar în anul 1888, înfiinţează Institutul antirabic din Bucureşti, România fiind a 3-a ţară din lume unde se practica sistematic vaccinarea antirabică. În anul 1921 este introdus vaccinul tubercúlos al lui Calmette şi Guerin (B.C.G.).

După perioada vaccinurilor microbiene, o a doua perioadă o constituie descoperirea vaccinurilor virale, astfel în anul 1932, Sellard şi Laigret prepară un vaccin contra febrei galbene.

În anul 1957 Sabin administrează pentru prima dată vaccinul antipoliomielitic viu atenuat, pe cale orală. Au urmat apoi vaccinurile contra rubeolei (1968), contra varicelei (1973) a lui Takahashi.

În anul 1976, se utilizează prima dată vaccinul contra hepatitei B.

Între anii 1980–1986 se pun la punct diferite metode de preparare a virusului contra hepatitei virale A şi B cu virus omorât şi viu atenuat (Prevost).

Între anii 1987–1989, se cercetează vaccinul anti-HIV cu virus omorât şi viu atenuat.

Căile de administrare a vaccinurilor

Pot fi variate:

– *orală:* soluţii, drajeuri;

– *intranazală:* instilaţii, pulverizări;

– *parenterală:* injecţii (intradermic, subcutanat, intramuscular).

Intervalele optime între dozele de vaccin sunt precizate pentru fiecare produs, în scopul evitării suprasolicitării organismului la stimuli antigenici multipli.

Dozele vaccinale şi ritmul de administrare variază de la un produs vaccinal la altul, în raport cu proprietăţile acestora, grupurile de vârstă şi circumstanţele epidemiologice.

Tehnologia de fabricare a vaccinurilor:

– *Vaccinuri preparate din agenţi omorâţi:* se obţin din particule bacteriene sau virale totale inactivate prin metode chimice (de exemplu:

Denumirea lor vine de la cuvântul latin ***radius*** = rază. Ca sinonime, se mai întâlnesc denumirile: medicamente radioactive, substanţe farmaceutice marcate. Denumirea preparatelor radiofarmaceutice adoptată de F.R., constă în folosirea prefixului „radio" înaintea denumirii elementului activ, atât pentru denumirile în limba română, cât şi pentru cele de limba latină, înscriindu-se în paranteză simbolul elementului.

Se numeşte **nuclid** o specie atomică M, caracterizată prin numărul atomic Z, numărul de masă A şi stare energetică a nuclidului. Nuclizii pot fi stabili, apărând în elemente naturale, sau nestabil, în care caz se numesc radioactivi, radioizotopi sau radionuclizi; ei se transformă spontan în alţi nuclizi.

Radioactivitatea este proprietatea unor nuclizi de a emite spontan particule sau radiaţii (alfa, beta, gamma), ca urmare a capturii de elctroni orbitali. Ea este caracteristică izotopilor nestabili, care se dezintegrează, emiţând radiaţii nucleare.

Radiaţiile ionizante emise de izotopii radioactivi pot fi:

– *radiaţii electromagnetice:* raze gamma (γ);

– *radiaţii corpusculare* (particule): particule alfa (α) şi particule (β).

În medicină se utilizează radiaţiile beta şi gamma.

Emisia de particule radioactive depinde de gradul de instabilitate a nucleelor şi de caracteristicile radioizotopului. Timpul necesar de înjumătăţire, pentru ca un nucleu radioactiv să se dezintegreze, este numit timp de înjumătăţire fizic ($t_{1/2}$). Fiecare izotop are caracteristic acest timp de înjumătăţire, care este de la câteva secunde, la mai mulţi ani. Cei mai mulţi izotopi utilizaţi în medicină au durata de la câteva minute, la câteva luni.

Radiofarmaceuticele cu timp scurt de înjumătăţire trebuie să fie preparate la punctele de utilizare (Clinicile de radioizotopi), de către personal specializat.

Radioactivitatea unui produs este definită prin numărul de dezintegrări sau transformări nucleare care se produc în acesta, pe unitate de timp.

Sursa radioactivă reprezintă materialul radioactiv utilizat pentru proprietatea sa de a emite radiaţii ionizante.

Concentraţia radioactivă este radioactivitatea unui nuclid raportată la unitatea de volum a soluţiei în care el se găseşte.

Activitatea unei substanţe radioactive este de fapt viteza ei de dezintegrare şi reprezintă numărul de dezintegrări radioactive în unitatea de timp. Unitatea de măsură adoptată în prezent de S.I. este bequerelul (Bq).

1 Bq reprezintă activitatea unei surse radioactive în care are loc o dezintegrare pe secundă. Deoarece Bq este o unitate prea mică, în practică se utilizează multiplul său denumit Curie (Ci).

germeni vii, un anumit timp. Sângele acestor animale conține doze masive de anticorpi.

Spre deosebire de vaccinuri, injecțiile cu seruri determină o imunizare pasivă, prin anticorpi formați într-un alt organism, și o imunizare specifică.

Serul reprezintă partea lichidă a sângelui în repaus și coagulat. În decurs de câteva ore, serul este decantat steril și repartizat în fiole.

Serul este un lichid limpede, galben, mai mult sau mai puțin transparent, vâscos. El conține câțiva electroliți, lipide și substanțe azotate, o proporție mare de protide, 70–80 g/l, în majoritate constituite din globuline. Datorită acestor proteine, serurile au proprietăți terapeutice.

Serurile pe lângă cele lichide pot fi și solide, obținute prin evaporare la vid (criodesicare), la temperatura sub –40°C; pulberile obținute se înfiolează în fiole de sticlă sterile, care se dizolvă în apă distilată pentru preparate injectabile, „ex tempore".

Principalele seruri terapeutice sunt:
- antibotulinic;
- anticărbunos;
- antidifteric;
- antigangrenos-monovalent-polivalent;
- antirabic;
- antirujeolic;
- antitetanic;
- antiveninos (contra veninului de viperă);
- antimeningococic-monovalent-polivalent;
- antipestos;
- antipneumococic etc.

Serurile sunt utilizate în injecții parenterale. Utilizarea lor s-a restrâns după introducerea în terapeutică a sulfamidelor și antibioticelor fungicide. Totuși ele se impun în caz de rezistențe la antibiotice.

Pentru uz, ele sunt repartizate în fiole de 10–20 ml, după ce au fost convenabil aduse la titru.

Se păstrează timp de mai mulți ani, la o temperatură cuprinsă între 4–6°C, ferit de lumină.

4. Forme radiofarmaceutice

4.1. Generalități

DEFINIȚIE

Formele radiofarmaceutice sunt preparate dozate care conțin unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi), destinați administrării umane, în scop terapeutic sau de investigație.

Descoperirea reactorilor nucleari a permis ca abia după anul 1946 să se obțină o producție industrială a izotopilor radioactivi.

În țara noastră Institutul de Fizică Atomică și Inginerie Nucleară prepară un număr important de radioizotopi.

Produsele farmaceutice au fost oficializate de F.R. VIII (1965), prin două monografii de soluții de substanțe radioactive, cu specificarea că pot fi utilizate pentru administrarea orală sau injectabilă. În cadrul metodelor generale de analiză este prezentat și un capitol general intitulat „Radioactivitatea".

F.R. X înscrie un exemplu de soluție radioactivă de uz oral, o monografie cu capsule gelatinoase, 7 soluții injectabile și un capitol „Controlul preparatelor radiofarmaceutice".

CLASIFICARE

În funcție de utilizare pot fi:

– *radiofarmaceutice terapeutice,* care se localizează în partea de corp dorită și radiația emisă este capabilă să distrugă țesutul respectiv. Acestea conțin radionuclizi care emit particule beta (de exemplu I^{131} și P^{32}). De exemplu: în tratamentul tireotoxicozei prin oprirea sintezei de tiroxină în glanda tiroidă; tratamentul unor tumori prin distrugerea celulelor neoplazice;

– *radiofarmaceutice* pentru diagnostic sunt utilizate pentru a obține o informație despre pacient, de exemplu structura sau poziția unui organ în corp, sau cum funcționează. Un radiofarmaceutic de diagnostic ideal conține un medicament cu un radionuclid care emite particule gamma, care interacționează cu țesuturile corpului (de exemplu Tc^{99}, I^{123}, In^{111}).

4.2. **Formularea medicamentelor radiofarmaceutice**

Din cele 106 elemente și aproape 1.000 de nuclizi ai acestora, 9 radionuclizi, aparținând la 6 elemente, cuprind aproape 70% din utilizarea medicală: Cr^{51}, Tc^{99}, I^{125}, I^{131}, I^{132}, Na^{22}, Kr^{85}, Hg^{197}, Hg^{203}.

4.3. **Prepararea formelor radiofarmaceutice**

Laboratoarele de medicină și farmacie nucleară sunt plasate în centre specializate, fiind prevăzute cu instalații „grele" și foarte costisitoare.

Laboratorul are o construcție specifică: pereții și paravanele de protecție se confecționează din plumb, care are proprietatea de a absorbi o mare cantitate de radiații. Laboratoarele trebuie să fie instalate în camere mari și bine aerisite, fără denivelări sau scări; cu ventilație. Mobilierul este din material inoxidabil, material plastic, linoleum; pereții vopsiți în ulei; nișe de lucru special amenajate.

Farmacia nucleară este specialitatea definită ca: un serviciu cu orientare spre pacient care include cunoştinţe specifice necesare pentru ameliorarea şi promovarea sănătăţii pe baza radioterapiei.

Farmaciştii din acest domeniu răspund de procurarea, depozitarea şi eliberarea produselor radiofarmaceutice. Aceste medicamente trebuie să îndeplinească criteriile de puritate chimică, sterilitate, apirogenitate, eficacitate, siguranţă şi, în plus, de puritate radiochimică, pentru a se obţine asigurarea că radiaţia emisă de produse este corectă.

Farmacistul care aparţine farmaciei nucleare efectuează anumite controale de calitate indiferent dacă aceste produse radiofarmaceutice sunt preparate sau eliberate. De exemplu, fiecare doză dintr-un asemenea preparat trebuie să fie măsurată sau analizată înainte de a fi eliberată.

Farmaciile nucleare sunt localizate în departamentele de medicină nucleară din cadrul spitalelor.

La cerinţele standardelor farmaceutice, în plus este necesar să se asigure o protecţie contra radiaţiei, atât pentru personalul care prepară sau manevrează produsul radiofarmaceutic, cât şi pentru pacientul care este expus.

AVANTAJE

Utilizarea radiofarmaceuticelor asigură următoarele avantaje:

– se obţin rezultate exacte;

– se administrează prin tehnici speciale, încât să realizeze o expunere redusă a organismului la radiaţii. Tehnica de investigaţie este comodă, nu produce durere, nici traumatisme şi este nesângerândă. Bolnavul nu este solicitat nici fizic, nici psihic;

– se pot utiliza în cantităţi extrem de mici (mCi – αCi);

– pot fi dirijate către diferite locuri ale corpului uman;

– se utilizează în cazurile de diagnostic diferenţial;

– se pot realiza diferite forme farmaceutice: soluţii, emulsii, suspensii, capsule, unguente, aerosoli, pudre.

DEZAVANTAJE

– izotopi radioactivi şi preparatele farmaceutice necesită laboratoare de medicină nucleară şi personal specializat;

– separarea dificilă a izotopilor radioactivi;

– condiţionarea în containere speciale, rezistente la lovire;

– protecţie împotriva radiaţiilor a personalului medical şi a pacienţilor.

ISTORIC

Începutul aplicaţiilor clinice ale formelor radiofarmaceutice este considerat odată cu utilizarea I^{128} de către Hertz, Robert şi Evans, în studiul funcţiei glandei tiroide, în anul 1938.

Controlul calității se efectuează după procedeele indicate în cadrul metodelor generale de analiză din F.R. X, prevăzute la: „Controlul preparatelor radiofarmaceutice". Se determină:

– puritatea radionuclidică;
– puritatea radiochimică;
– impurități pirogene;
– sterilitatea.

5. Soluții oftalmice. Oculoguttae (F.R. X)

5.1. Generalități

DEFINIȚIE

Picăturile pentru ochi sunt preparate farmaceutice sterile, sub formă de soluții sau suspensii, folosite în tratamentul și diagnosticarea bolilor de ochi. Se pot prezenta și sub formă de pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă înainte de folosire într-un vehicul steril. Această monografie include și băile oftalmice: condiții asemănătoare de preparare, conservare și control se aplică și pentru băile oculare, care se prescriu în cantități de cel puțin 50 g.

Denumirea de preparate oftalmice provine de la cuvântul grecesc ***ophtalmas*** = ochi sau medicamente oculare (cuvânt latin ***oculus*** = ochi), de asemenea, mult folosită este și vechea denumire de colir.

AVANTAJE

Medicamentele oftalmice oferă următoarele avantaje:

– permit să localizeze efectele substanțelor medicamentoase în ochi:
– terapia locală a zonei oculare are avantajul unei acțiuni rapide și directe, cu concentrații mici de medicamente;
– pot fi utilizate o gamă largă de forme farmaceutice: soluții, suspensii, emulsii, soluții vâscoase etc.;
– aplicare ușoară, rapidă, nedureroasă, netraumatizantă.

DEZAVANTAJE

– sunt necesare o serie de exigențe specifice, privind prepararea, condiționarea și administrarea colirelor;
– soluțiile oftalmice sunt medii prielnice pentru dezvoltarea micro-organismelor și pot produce suprainfecții;
– durata staționării soluțiilor oftalmice în ochi este scurtă: de 4–5 minute;
– unele colire pot să aibă o intoleranță locală și să producă iritații.

Deşeurile lichide se evacuează printr-un sistem de dilutoare; cele solide se depozitează 6–7 luni, în locuri special amenajate, pentru a se dezintegra.

Personalul este prevăzut cu echipament de protecţie specific, din material care să nu permită trecerea radiaţiilor (pe bază de plumb); se va lucra cu ecran de protecţie.

Substanţele radioactive se manevrează cu telemanipulatoare, operaţiile se urmăresc prin vizoare cu sticlă groasă plumbuită.

Majoritatea radiofarmaceuticelor se administrează i.v., astfel cerinţele farmacopeei prevăd sterilitatea. Sterilizarea prin autoclavare nu poate fi aplicată din cauza timpului scurt de activitate.

Se aplică tehnica de preparare aseptică, se lucrează în boxe sterile, cu flux de aer laminat prevăzut cu vizor.

4.4. **Caractere şi control. Conservare**

Pentru ecranarea radiaţiilor, produsele radiofarmaceutice, după condiţionarea în fiole de sticlă sau flacoane multidoze, sunt ambalate în containere speciale, protejate în interior, pentru a se evita spargerile sau deschiderea lor. Containerul este închis într-o serie de alte containere, dintre care unul din plumb, în care se află material absorbant (vată hidrofilă), pentru ca să absoarbă soluţia sau să împiedice împrăştierea granulelor, capsulelor. Ultimul container trebuie să fie rezistent la lovire.

Recipientele din container prezintă etichete cu o serie de date:

– numele produsului;

– unitatea producătoare;

– numărul şarjei;

– volumul soluţiei sau numărul de unităţi din alte formule (capsule, granule);

– concentraţia radioactivă exprimată în microCurie (mCi) sau submultipli;

– termenul de valabilitate – cu data şi ora la care a fost măsurată radioactivitatea. Se prevede menţiunea „Atenţie radiaţii!" şi schema grafică de radioactivtate: trifoiul roşu.

Containerul exterior (ambalajul) poartă în plus informaţiile următoare:

– menţiunea: „uz medical" („pentru diagnostic" sau „uz terapeutic");

– calea de administrare;

– radioactivitatea produsului (în Bq şi Ci);

– durata de valabilitate sau data expirării;

– numele şi concentraţia de agenţi antimicrobieni adăugaţi;

– condiţii speciale de păstrare.

După durata efectului terapeutic pot fi:

– *cu acțiune imediată:* colire apoase;

– *cu acțiune prelungită:* suspensii apoase, uleioase, soluții vâscoase;

După acțiunea terapeutică pot fi:

– *antiinfecțioase, antiinflamatoare, anestezice locale, miotice, midriatice, antiglaucomatoase* etc.

STRUCTURA ANATOMICĂ A OCHIULUI

Ochiul este un organ prețios și delicat, ceea ce impune ca preparatele destinate a fi aplicate în contact direct cu acesta să se prepare după aceleași exigențe ca și preparatele parenterale.

Organul văzului este format din globul ocular și anexe.

Globul ocular are o formă de sferă diametrul anteroposterior fiind ceva mai mare și este acoperit dintr-un înveliș constituit din trei straturi concentrice suprapuse (fig. nr. 50):

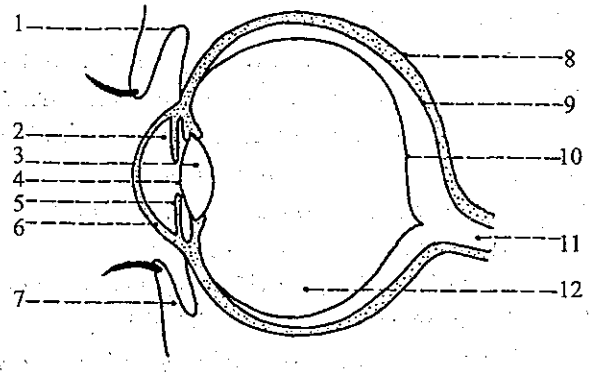


Fig. 50. – *Secțiune prin globul ocular* (după Lupuleasa D., Popovici I. – 1997).
1. Conjunctiva; 2. Umoarea apoasă; 3. Cristalin; 4. Pupilă; 5. Iris; 6. Cornee; 7. Pleoape; 8. Sclerotica; 9. Coroida; 10. Retina; 11. Nerv optic; 12. Umoarea sticloasă.

Tunica exterioară sau fibroasă este formată din:

• *Cornee:* care este alcătuită dintr-un țesut fin, transparent, nevascularizat, dar bogat în terminații nervoase, ceea ce o face să fie țesutul cel mai sensibil din tot organismul uman. Ea este formată din următoarele formații tisulare:

– la exterior se află filmul precorneean;

– epiteliul anterior, lipofil, foarte fin și foarte fragil, care permite penetrarea substanțelor lipofile;

– o lamă elastică numit membrana lui Browmann care leagă epiteliul de țesutul corneean propriu-zis;

– stroma corneeană, ce reprezintă aproape 90% din grosimea totală a corneei și este formată din fibre de colagen, fără capilare sanguine

ISTORIC

Medicamentele pentru ochi sunt folosite din timpuri străvechi. Se cunosc formule de colire din antichitate, în papirusul lui Ebers şi mai apoi din lucrările lui Hipocrate şi Galenus.

Vechea denumire de colir, care este frecvent folosită şi astăzi poate avea următoarele origini:

– limba greacă veche: ***kollao*** = aglutinare, întrucât în antichitate preparatele oftalmice aveau consistenţa unei paste sau a unui unguent;

– cuvântul grec: kollirion, care provine de la ***kolla*** = clei, tot datorită formei de pastă turtite, umectate cu apă şi aplicate pe globul ocular;

– limba arabă: ***kohl*** = stibină, minereu numit şi kohl el Hhagar, utilizat pentru colorarea genelor în negru şi pentru a da ochilor strălucire mai mare, cuvântul luând apoi sensul general, de preparate pentru ochi.

La prepararea medicamentelor oftalmice, încă din vechime se păstra o deosebită grijă, în ceea ce priveşte acurateţea cu care se lucra.

Ca formă farmaceutică distinctă, Collyria apare prima dată în F.R., ed. a III-a (1892), dar în partea a treia, la Farmacia veterinară, care înscrie trei exemple de colire: cu atropină, nitrat de argint şi opiaceu. În ediţia a IV-a este înscrisă o monografie: Collyrum adstringens luteum. F.R. ed. a V-a (1943), introduce prima monografie de generalităţi intitulată *Collyria* şi două exemple: Collyrum adstringens luteum şi Collyrum argentum nitrici. Aceeaşi denumire se menţine şi în următoarele două ediţii; ediţia a VIII-a a schimbat denumirea în *Solutiones ophtalmicae,* iar ediţia a IX-a în *Oculoguttae* sau *Collyria* şi prevede şase exemple. Ediţia a X-a menţine denumirea de *Oculoguttae* şi înscrie trei exemple.

CLASIFICARE

Se poate realiza după mai multe criterii:

După natura solventului pot fi:

– *colire apoase;*
– *colire uleioase;*
– *colire cu vehicul vâscos.*

După tipul de condiţionare pot fi:

– *colire multidoze;*
– *colire unidoze;*

După scopul urmărit pot fi:

– *preparate pentru tratamentul afecţiunilor oculare;*
– *preparate pentru oftalmodiagnostic;*
– *soluţii pentru lentile de contact;*
– *înlocuitori de lacrimi.*

5.2. **Formularea soluțiilor oftalmice**

Pentru realizarea soluțiilor oftalmice se utilizează o gamă variată de **substanțe** care trebuie să îndeplinească condițiile de calitate prevăzute de F.R. sau normele în vigoare, la fel ca pentru medicamente injectabile. În cazul suspensiilor mărimea particulelor este foarte importantă atât din punct de vedere al toleranței și acțiunii cât și din punct de vedere tehnic. După F.R. X dimensiunea de 50 μm este limita superioară admisă.

Ca **vehicul** se folosește apa proaspăt fiartă și răcită, apa pentru preparate injectabile sau uleiul de floarea soarelui neutralizat și sterilizat, respectiv soluții tampon izotonice sterile ca: tampon fosfat, acetat, borat, acetat-borat.

Asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și toleranța medicamentelor oftalmice se realizează prin **substanțe auxiliare:** agenți solubilizanți, stabilizanți, izotonizanți, vâscozifianți, corectori de pH și conservanți care trebuie să corespundă prevederilor farmacopeei sau normelor în vigoare.

Alegerea și concentrația adjuvanților depinde de compatibilitățile fizice și chimice ale componentelor care se asociază și de gradul de iritare oculară:

– *izotonizanți.* F.R. X prevede că soluțiile hipotonice se izotonizează. Când masa substanțelor active prescrise este mai mică de 1%, soluția se prepară prin dizolvarea substanței active în soluții izotonice sterile. Când masa substanțelor active este mai mare de 1%, masa de substanță necesară izotonizării se calculează conform formulei prevăzute la monografia *Iniectabilia.* Ca substanță izotonizantă se utilizează: clorura de sodiu, acetatul sau azotatul de sodiu, acidul boric, glucoza etc.;

– *agenți pentru ajustarea pH-ului.* pH-ul lacrimal are valoarea medie de 7,4. Lichidul lacrimal are o anumită capacitate de tamponare. Ochiul tolerează abateri sensibile față de valoarea de pH normală. Astfel se observă că valorile de pH tolerat de ochi variază între 7,5 și 9,5. Dar pH-ul soluțiilor oftalmice nu poate fi în toate cazurile adus la valoarea neutră întrucât se poate compromite stabilitatea principiilor active din soluție și eficacitatea acestora. pH-ul picăturilor pentru ochi trebuie ales în primul rând în funcție de stabilitatea substanțelor medicamentoase și numai după aceea în funcție de toleranță și efect fiziologic. În literatură sunt citate diferite vehicule cu rol de soluții tampon în care se dizolvă substanțe active. De obicei aceste vehicule sunt izotonice cu lacrimile. De exemplu: vehicul cu acid boric 1,9% (pH = 5), vehicul cu acid boric modificat, vehicule izotonice cu fosfați (pH = 5,9–8) etc;

– *agenți pentru creșterea vâscozității.* Acești agenți trebuie să îndeplinească următoarele condiții: să fie hidrosolubili, din punct de vedere chimic să fie inerți, să formeze soluții cu indice de refracție

(ceea ce o face perfect transparentă) fiind permeabilă numai pentru substanțele hidrofile şi nu permite trecerea produselor lipofile;

– membrana bazală Descement;

– endoteliul, foarte bogat în fosfolipide, care permite trecerea numai a substanțelor lipofile. Deci pentru a traversa corneea, un medicament trebuie să prezinte proprietăți amfifile. Afecțiunile corneei se numesc keratite.

• *Sclerotica,* care este o membrană fibroasă, opacă, vascularizată, are şi terminații nervoase. Este plasată sub conjunctivă, iar în partea anterioară este întreruptă şi continuată de cornee.

Tunica mijlocie este formată din:

• *Coroida.*

• *Zona ciliară.*

• *Iris.*

Tunica internă nervoasă îmbracă în interior fundul ochiului cu rolul cunoscut în procesul vederii.

Cristalinul este fixat prin ligamente suspensoare, ataşate la mușchii ciliari. Din corpul ciliar se detaşează o membrană, irisul, care joacă rolul unei diafragme, determinând deschiderea circulară a pupilei.

Irisul separă globul ocular în două camere:

– partea anterioară închide umoarea apoasă, secretată prin procesul ciliar, care este o soluție foarte puțin vâscoasă;

– camera posterioară, unde se află umoarea vitroasă sau corpul sticlos, masă de consistență vâscoasă, semi-lichidă.

Anexele ochiului sunt: *aparatul conjunctival* şi *aparatul lacrimal* la care se pot adăuga pleoapele, genele şi sprâncenele.

Pleoapele, tapisate în interior de o mucoasă dublă: *conjunctiva,* aceasta formând joncțiunea între pleoape şi cornee. Ea comportă două părți: una acoperă fața internă a pleoapelor şi alta, corespunde suprafeței numită albul ochiului. Zona de joncțiune a celor două zone constituie fundul de sac conjunctival. Conjunctiva este bogat vascularizată. Infecțiile microbiene sau corpurile străine care pătrund în ochi produc iritație sau inflamație, ceea ce conduce la o dilatație a vaselor sanguine şi are loc o înroşire a conjunctivitei. Inflamațiile țesutului conjunctival sunt denumite conjunctivite. Zona conjunctivei este locul principal unde are loc absorbția medicamentelor.

Aparatul lacrimal este format din glanda lacrimală, situată în unghiul extern al orbitei, care produce lichidul lacrimal. Lichidul lacrimal formează o peliculă care umezeşte şi menține curată suprafața conjunctivei şi apoi se scurge prin canaliculele lacrimale în fosa nazală.

La prepararea picăturilor pentru ochi unidoză nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni.

Asigurarea sterilității la picăturile pentru ochi apoase multidoză se realizează prin adăugarea agenților antimicrobieni dintre care următorii sunt prevăzuți de F.R. X: borat fenil mercuric, clorură de benzalconiu, diacetat de clorhexidină.

Substanțele active se dizolvă sau se suspendă într-un vehicul corespunzător și se completează la masa prevăzută (m/m).

Picăturile pentru ochi-soluții se filtrează printr-un material filtrant adecvat. Filtrarea are ca scop eliminarea totală a particulelor și filamentelor vizibile. Se pot folosi: filtre din hârtie de filtru, filtre membrană sau plăci de sticlă poroasă.

5.4. **Caractere și control. Conservare**

F.R. X prevede următoarele ***metode de control:***

– *aspect:* picăturile pentru ochi-soluții apoase sau uleioase trebuie să fie limpezi, practic lipsite de impurități mecanice. Picăturile pentru ochi-suspensii pot prezenta un sediment ușor redispersabil prin agitare;

– *pH-ul* se determină potențiometric;

– *mărimea particulelor:* se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat care conține aproximativ 10 mg substanța activă suspendată întinsă în strat subțire pe o lamă 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 25 μm; pentru 10% din particule examinate se admite un diametru de cel mult 50 μm:

– *masa totală pe recipient:* se determină prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul din F.R. X;

– *dozarea,* se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă;

– *sterilitatea,* se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității".

Conform F.R. X picăturile pentru ochi se repartizează în recipiente multidoză sau unidoză din sticlă sau din material plastic, sterile și prevăzute cu sistem de picurare adecvat.

Conservarea se realizează în recipiente cu capacitatea de cel mult 10 ml, închise etanș, prevăzute cu sistem de picurare. Colirele se păstrează la loc uscat, ferit de lumină, la temperatura camerei.

Colirelre preparate în farmacie se păstrează timp scurt, maximum 2 luni când conțin conservant, și se utilizează în termen de 15 zile de la deschiderea flaconului.

asemănător cu cel al lichidului lacrimal: 1,3340–1,3370, să nu obtureze căile lacrimale, să fie tolerați de mucoasa oculară, să permită sterilizarea. Se utilizează de obicei: metilceluloza (soluție 0,25% sau 1%), hidroxietilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic (1,4%–4%), polivinilpirolidona (2%).

5.3. **Prepararea soluțiilor oftalmice**

Picăturile pentru ochi se prepară prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Ochiul are o capacitate remarcabilă de apărare față de acțiunea microorganismelor, epiteliul corneean intact constituind o barieră față de infecții.

La acest proces natural de autoapărare contribuie lizozima, o enzimă prezentă în lichidul lacrimal care are o acțiune antimicrobiană.

Dintre germeni, sunt periculoși: Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, P. pyocianea, Staphylococcus aurus, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Bacillus subtilis.

Când corneea este traumatizată datorită unui accident sau a unei intervenții chirurgicale, administrarea unei soluții oftalmice nesterile poate duce la lezări grave care pot duce chiar la pierderea ochiului. De aceea pentru soluțiile care se administrează pe un ochi traumatizat, se impun exigențe foarte riguroase privind sterilitatea.

Sterilizarea soluției oftalmice se realizează după divizarea în recipiente sterile, respectând condițiile de prelucrare aseptică.

Procesul de bază pentru realizarea de medicamente oftalmice sterile îl prezintă prepararea aseptică.

Conform prevederilor F.R. X picăturile pentru ochi unidoză se sterilizează printr-o metodă adecvată. Dintre aceste metode amintim:

– sterilizare prin vapori de apă sub presiune în autoclav la 121°C, timp de 15–20 minute sau la 115°C, timp de 25–30 minute, utilizată la soluții sau suspensii apoase termostabile. Această metodă se folosește mai ales în industria de medicamente;

– sterilizarea la 98–100°C, timp de 30 minute, metodă folosită în farmacie;

– sterilizarea prin încălzire cu aer cald, în etuve la 180°C, 60 minute pentru ustensile, recipiente de sticlă și porțelan, iar pentru vehicule uleioase la 140°C, 3 ore sau la 160°C, 2 ore;

– filtrarea sterilizantă se aplică soluțiilor cu substanțe termolabile, se utilizează filtre speciale, bacteriologice, din materiale poroase sau membrane filtrante.

Soluțiile sunt repartizate în recipiente compatibile cu conținutul, unidoză sau multidoză.

Înlocuitori de lacrimi

Se mai numesc lacrimi artificiale şi sunt soluții oftalmice care se utilizează în cazuri de insuficiență a fluxului lacrimal, având rolul de a umecta ochiul. Sunt izotonice şi izohidrice, sterile şi de obicei conțin polimeri hidrofili.

Colirele preparate de industrie trebuie să aibă în general un termen de valabilitate de aproximativ 1–5 ani.

Băi oculare

Numite şi ape oftalmice sau loţiuni oculare (Oculobalnea), aceste forme oftalmice sunt soluţii apoase sterile care conţin concentraţii relativ reduse de substanţe medicamentoase, folosite pentru spălarea globului ocular şi a conjunctivei; au efect calmant şi decongestionant, astringent. Băile oculare sunt incluse de F.R. X tot la monografia de generalităţi *Oculoguttae,* la observaţii fiind prevăzute condiţii asemănătoare de preparare, conservare şi control, şi se prescriu în cantităţi de 50 g.

Loţiunile oculare se utilizează în cazul pătrunderii în ochi a unui corp străin, substanţe chimice sau în afecţiuni oculare minore.

Având în vedere cantitatea mare de lichid, care vine în contact direct cu ochiul, băile oculare trebuie să fie:

– sterile;
– lipsite de particule în suspensie;
– izotonice şi izohidrice.

În general, aceste soluţii conţin: acid boric, tetraborat de sodiu, clorură de sodiu, sulfat de zinc, soluţii extractive etc.

Se condiţionează în recipiente de sticlă incolore sau colorate de 50 ml, care se ambalează în cutii de carton inscripţionate, împreună cu prospectul şi paharul de administrare.

Băile oculare se administrează călduţe (35–37°C), cu ajutorul unui pahar steril special, care se aplică plin cu soluţie pe arcada oculară, ochiul deschis vine în contact cu lichidul, câteva secunde sau mai mult. Se recomandă a se utiliza în timp de 24 ore, de la deschiderea flaconului.

Soluţii pentru lentile de contact

Lentilele de contact, care înlocuiesc ochelarii, se aplică direct pe partea anterioară a globului ocular; pot fi lentile dure sau flexibile (moi). În prezent, mai solicitate sunt lentilele moi, pe bază de hidroxietil-metacrilat, faţă de cele tari, clasice, din polimetilmetacrilat. Pentru utilizarea acestora în condiţii aseptice, pentru curăţirea lentilelor sau pentru a evita sau diminua jena care poate surveni datorită contactului lentilei cu globul ocular, se pot folosi diferite soluţii:

– soluţii de spălare;
– soluţii antiseptice;
– soluţii de umectare, pentru a forma un film între suprafaţa hidrofobă a lentilei confecţionată din metacrilat şi filmul hidrofil al corneei;
– soluţii lubrefiante;
– soluţii de clătire.